Chemie.

Über neue kondensierte heterocyklische Ringsysteme.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Paul-Leopold Nantka

aus Gieraltowitz Kreis Rybnik.

Breslau 1940

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg

Gedruckt mit Genehmigung der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau.

Referent: Prof. Dr. K o e n i g s.

Korreferent: Prof. Dr. H ü c k e l.

Tag der mündlichen Prüfung: 24. April 1939.

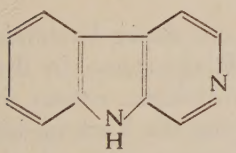
R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Theoretischer Teil.

In der heterocyklischen Reihe stellt das aus fünf Methingruppen und einem tertiären Stickstoffatom bestehende Pyridinringsystem eine der wichtigsten Ringtypen dar. Diese Stammsubstanz liegt dem Gerüst zahlreicher Alkaloide, deren Heil- und Giftwirkungen schon seit langer Zeit das Interesse der Menschheit erregten, zugrunde. Es kommt hier sowohl allein als auch in Verbindung mit anderen heterocyklischen Ringen vor. Erinnert sei hier an die Kombination des Piperidins und Pyrrolidins in den Alkaloiden der Tropanreihe.

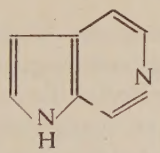
Die Alkaloidstudien der jüngsten Zeit brachten als Resultat die Erkenntnis, daß in der Kombination des Pyridins mit einem Indol- oder Pyrrol-ring ein Grundgerüst vieler wichtiger und in der Medizin bereits erfolgreich angewandter Alkaloide vorliegt. Dieses Skelett wurde zuerst im Harmalin[1]) und Harman[2]) den Alkaloiden der turkestanischen Steppenraute (Pegnanum Harmala) erkannt und als Nor-Harman bezeichnet. Die Grundkörper dieses Kondensationssystem sind folgende:

I



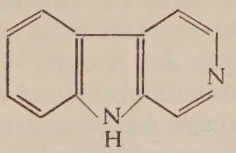
Carbolin

II



Hamyrin

III



Nor-Harman

In diese Nor-Harman Reihe gehören desgleichen die Yohimbehe-Alkaloide, wie es Barger[3]) und später Hahn[4]) sowie C. Scholz[5]) zeigen konnten.

---

1) R. Robinson, Journ. Chem. Soc. 125, 626 (1924).
2) R. Robinson, Journ. Chem. Soc. 1927, 1.
3) G. Barger, Journ. Chem. Soc. 1933, 614.
4) G. Hahn, B. 67, 686, 2031 (1934).
5) C. Scholz, Helv. Acta Chim. 1935, (18) 923.

Auch die Alkaloide des Mutterkorns (Secale cornutum), wie das Ergotoxin, Ergotamin, Ergometrin und die Isomeren gehören nach den letzten Untersuchungen in diese Reihe [6]).

Die Alkaloide dieser Nor-Harman- oder auch Indol-Reihe zeichnen sich im besonderen durch wichtige pharmakologische Eigenschaften aus. So haben sich die Harmala-Alkaloide als besonders wirksam zur Bekämpfung der Kopfgrippe erwiesen. Das Yohimbin spielt seit der Erkenntnis seiner vielseitigen physiologischen Wirksamkeit als Juvenin und spezifisches Aphrodisiakum eine gewisse Rolle. Die Alkaloide des Mutterkorns werden wegen ihrer besonderen Eigenschaft, die Kontraktion der glatten Muskulatur zu bewirken, in der Geburtshilfe sehr viel angewandt.

Die jüngsten pharmakologischen Untersuchungen in der Reihe der Heterocyklen zeigten, daß in den Derivaten des Carbazoltypus sowie in den Acridin- und sehr wahrscheinlich auch in den konstitutionsverwandten Thiazin-Systemen die chemotherapeutischen Eigenschaften dieser Verbindungen durch die Einführung von Pyridinkernen an Stelle der Benzolringe gesteigert werden [7]).

Die Synthesen derartiger Verbindungen sind jedoch bis heute immer noch recht umständlich und damit im gewissen Sinne unrentabel. Als Ausgangsmaterial für die Darstellung des carbazolähnlichen Systems dienen z. B. 3-Indyl-β-äthylamin, N-substituierte Indol-2-karbonsäuren und Tryptophan. Die Synthese aus Tryptophan durch Kondensation mit Aldehyden ist vom physiologischen Standpunkt sehr wichtig, weil sie einen gewissen Aufschluß gibt, auf welchem Wege möglicher Weise die Synthese der obenerwähnten Alkaloide in der Pflanze vor sich geht.

Die erwähnte hohe physiologische Wirksamkeit dieser Verbindungen gab den Anstoß, die zugrunde liegenden Ringsysteme, in denen die Benzolringe ganz oder teilweise durch Pyridinkerne ersetzt sind, aus einem Ausgangsmaterial zu synthetisieren, das die Technik billig und bequem liefern kann. Als solches kommt neben 2- und 4-Aminopyridin noch das Pyridonnitrat in Betracht.

Hier sollte nun das aus dem Pyridonnitrat über das 3-Nitro-4-oxypyridin relativ leicht zugängliche 3-Nitro-4-chlorpyridin auf eine solche Verwendungsmöglichkeit hin näher untersucht werden; denn dieses außerordentlich reaktionsfähige und an synthetischen Möglich-

---

6) Chem. Soc. Annual Repots, Vol. XXXII, 1935, 345. W. A. Jacobs, The Journal of Biological Chemistry, Vol. 126, Nr. 1, 67 (Novembre 1938).

7) Chem. Industrie, 60, 668 (1937).

keiten reiche Derivat des Pyridins hatte durch die interessante Synthese des 4-Oxypyridins nach E. Koenigs und Greiner [8]) seine rechte Bedeutung erlangt. Es diente bereits Reitmann [9]) bei seiner Ricininsynthese — dem Alkaloid des Ricinussamen — als brauchbares Ausgangsmaterial.

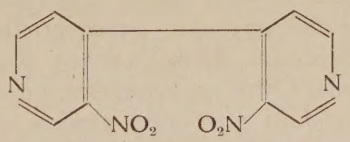
Durch die Struktur des Pyridinringes ist das 4-ständige Halogenatom schon von vornherein angeregt und zu Austauschreaktionen fähig. Substituenten zweiter Ordnung, wie es z. B. die Nitro- oder Zyan-Gruppe sind, die in o-Stellung zum Halogenatom am Kern haften, erhöhen die Reaktionsfähigkeit in einem so hohen Maße, daß Umsetzungen bereits bei Zimmertemperatur möglich sind. Sie erinnern hier hinsichtlich ihrer Reaktionsgeschwindigkeit an die Säurechloride.

Für das Ringsystem des Carbazols haben die Synthesen von E. Täuber [10]) und Graebe-Ullmann [11]) praktische Bedeutung.

Nach E. Täuber entsteht das Carbazol in quantitativer Ausbeute, wenn o-Diaminodiphenyl mit 25 prozentiger Schwefelsäure auf 200° erhitzt wird. Die Reaktion findet hier unter einfacher Ammoniakabspaltung zwischen den beiden Aminogruppen statt.

Der erste Teil meiner Arbeit galt zunächst der Dehalogenierung des 3-Nitro-4-chlorpyridins, um unter gleichzeitiger Kondensation zweier Pyridylreste zu einem 3,3'-Dinitro-4,4'-dipyridyl IV zu gelangen:

IV



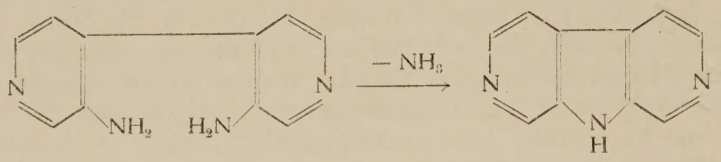
Es lag nämlich der Gedanke nahe, daß das äußerst labile Chloratom mit metallischem Natrium mit derselben Leichtigkeit reagieren müßte, wie bei seinen bisher bekannten Umsetzungen, zumal ja das im Benzolkern bedeutend fester gebundene Halogenatom glatt dieser Kondensationsmethode, wie es Fittig [12]) zeigte, zugänglich ist.

---

8) E. Koenigs u. Greiner, B. 64, 1049; (1931).
9) Reitmann, Abhandl. aus den Forschungsstätten der I. G. Farbenindustrie A.G. Bd. II, 384.
10) E. Täuber, B. 25, 131 (1882).
11) Graebe-Ullmann, A. 291, 16 (1896).
12) Fittig, A. 121, 362 (1862); A. 132, 201 (1864).

Nach der Reduktion der Nitrogruppen mußte ich zu einem 3,3'-Diamino-4,4'dipyridyl V kommen und somit zu einem Produkt, in dem die Aminogruppen in o-Stellung zur Haftstelle der beiden Pyridinkerne stehen. Bei solchen Verbindungen darf man annehmen, daß sie nach der Methode von E. Täuber einen neuen Fünfring bilden können. (VI).

V VI



Ich kann schon vorwegnehmen, daß die Bedingungen der Benzol-Reihe, nach denen E. Täuber das Carbazol synthetisiert hat, hier nicht verwirklicht werden konnten, da sich bereits bei der Enthaltogenierung des 3-Nitro-4-chlorpyridins grundsätzliche Schwierigkeiten eingestellt hatten. Im folgenden will ich aber die Versuche und Erfahrungen zu diesem Problem mitteilen.

Als ich metallisches Natrium auf eine gut getrocknete ätherische Lösung des 3-Nitro-4-chlorpyridins einwirken ließ, trat zwar eine Reaktion ein, wobei sich ein dunkelbrauner amorpher Körper abschied, sie gelangte aber bald zum Stillstand. Auch nach zweitägigem Einwirken auf der Schüttelmaschine unter Zusatz von Glasperlen, die die Bildung einer Kruste an dem Metall verhindern sollten, blieb die Hauptmenge des Chlornitropyridins unangegriffen.

Aus dem ausgeschiedenen dunkelbraunen Reaktionsprodukt, in dem ionogen gebundenes Chlor nachgewiesen wurde, konnte kein einheitliches Reaktionsprodukt gewonnen werden, obwohl es an Mühe und großen Zeitaufwand nicht gefehlt hat.

Diese Versuche brachten die Erkenntnis, daß unter den gewählten Bedingungen nur ein geringer Teil des Chlornitropyridins angegriffen wird, und der Rest unverändert zurückgewonnen werden kann. Diese Beobachtung ließ somit den Versuch geraten erscheinen, das Natrium bei erhöhter Temperatur auf das Chlornitropyridin einwirken zu lassen. Als indifferentes Lösungsmittel wurde Xylol gewählt. Auch hier schied sich beim rückfließenden Kochen wieder ein braunes Produkt ab, das ebenfalls ionogen gebundenes Chlor enthielt. Es konnte jedoch wieder in keiner Weise gereinigt werden.

Aus den Ergebnissen dieser Versuche muß gefolgert werden, daß das Natrium in einer anderen Weise auf das Chlornitropyridin ein-

wirkt. Eine derartige Feststellung machte bereits Emmert [13]) am unsubstituierten Pyridinkern, wo das metallische Natrium in der verschiedensten Art einwirkt und Stöhr und Wagner[14]) am β-Picolin, wo das 3,3'-Dimethyl-4,4'-dipyridyl entsteht.

Auch eine Reaktion des Chloratoms mit dem Kernstickstoff ist wahrscheinlich.

Da außerdem die Möglichkeit besteht, daß die Nitrogruppe mit metallischem Natrium ebenfalls in Reaktion treten kann, wie es J. Schmidt[15]) und W. Löb[16]) am Nitrobenzol zeigen konnten, erschien es angebracht, diesen Weg zu verlassen und ein anderes Kondensationsmittel zu wählen, das eindeutiger wirkt und Nebenreaktionen weitgehend ausschließt.

Nach F. Ullmann und J. Bielicki[17]) eignet sich Kupferbronze für die Dehalogenierung aromatischer Halogenverbindungen am besten. Die Reaktion ist nach F. Ullmann[18]) der allgemeinen Anwendung fähig und bildet somit eine bequeme Darstellungsmethode für symmetrische Diphenylderivate. Sie gelingt außerordentlich leicht und schon bei niedriger Temperatur, wenn durch die Einführung negativer Gruppen das Halogen beweglich wird.

Am Pyridinkern führten diese Reaktion Wibaut und Overhoff[19]) bei der Darstellung des 2,2'-Dipyridyls aus 2-Brompyridin mit guter Ausbeute durch.

Bei den Versuchen das 3-Nitro-4-chlorpyridin nach dieser Methode zu enthalogenieren, wurde anfangs so verfahren, daß die innig vermischten Reaktionskomponenten vorsichtig auf 135 bis 140° erhitzt wurden. Hierbei wurde die zunächst sirupöse Masse langsam fest. Aus diesem Reaktionsprodukt ließ sich durch Extraktion mit verdünnter Salzsäure eine schön krystallisierte Substanz gewinnen. Bei allen späteren Versuchen wurde jedoch mit Xylol als Verdünnungsmittel gearbeitet, da beim direkten Erhitzen der Komponenten die Reaktion manchmal plötzlich einsetzte und dann so stürmisch verlief, daß sie unter erheblicher Rauchentwickelung zur völligen Zerstörung der organischen Substanz führte.

---

13) Emmert, B. 47, 2598 (1914); B. 49, 1060 (1916); B. 50, 31 (1917); B. 54, 204 (1921).
14) Journ. pr. Ch. (2) 48, 2. Stöhr. u. Wagner.
15) J, Schmidt, B. 32, 2911, 2919; C. 1899 II 1110.
16) W. Löb, B. 30, 1572; C. 1897, 346.
17) F. Ullmann u. J. Bielicki, B. 34, 2174, 2176 (1901).
18) F. Ullmann, A. 332, 38, 59 (1904).
19) Wibaut u. Overhoff, Angew. Chem. 46, 22 (1933).

Das Reaktionsprodukt müßte dem Mechanismus der Reaktion nach zu urteilen, ein 3,3'-Dinitro-4,4-dipyridyl sein.

Die Analysendaten liefern jedoch für diese Formulierung keinen Anhaltspunkt. Sie zeigen für die Bruttoformel $C_{10}H_6N_4O_4$ einen zu niedrigen Kohlenstoff und einen zu hohen Wasserstoff-gehalt an. Die Ungenauigkeit der Analysen kann durch die explosionsartige Zersetzung der Substanz, die sie beim Erhitzen erleidet, begründet sein. Die Alkalilöslichkeit dieser Verbindung deutet auf die Anwesenheit von Nitrogruppen.

Um die Konstitution dieses Körpers zu ermitteln, wurde zunächst seine Reduktion zum Amin versucht. Die Reduktionsversuche mit Natriumsulfid, Zinnchlorür und Zink und Schwefelsäure ergaben jedoch keine Resultate: denn einerseits konnte aus der alkalischen Reduktionslösung mit Äther nichts herausgelöst werden, anderseits verlief aber auch die Extraktion des Rückstandes dieser Lösung mit Äthanol ergebnislos.

In Anbetracht dieser Schwierigkeiten versuchte ich nun das 3,3'-Dinitro-4,4'-dipyridyl auf einem anderen Wege darzustellen, um später durch einen Vergleich dieser Substanzen zu einer konkreteren Aussage über die Konstitution obiger Verbindung zu gelangen.

Die größte Aussicht auf Erfolg bot die Nitrierung des 4,4'-Dipyridyls, das nach den Vorschriften von Dimroth und Heene [20]) oder Gruschke [21]) leicht zugänglich ist; denn von 4-substituierten Derivaten ist bekannt, daß sie der Einführung der Nitrogruppe in die 3-Stellung bedeutend geringeren Widerstand leisten als der nackte Pyridinkern.

Das 4,4'-Dipyridyl wurde somit in Nitriergemische verschiedener Konzentrationen eingetragen. Die Versuche zeigten, daß auch bei extremen Bedingungen die Einführung einer Nitrogruppe nicht möglich ist. Das 4,4'-Dipyridyl wurde, wenn es nicht zur Isonikotinsäure oxydiert wurde, immer unverändert zurückgewonnen.

Nachdem dieser Weg ausscheiden mußte, versuchte ich das 3,3'-Dinitro-4,4'-dipyridyl mit Hilfe der Dimroth'schen 4,4'-Dipyridyl-Synthese aus 3-Nitropyridin darzustellen. Über die allgemeinere Anwendung dieser Methode zur Synthese substituierter 4,4'-Dipyridyle war bisher nichts bekannt. Die Versuche verliefen jedoch ohne praktischen Erfolg.

In der Folge wurde noch die Übertragung der Bedingungen versucht, nach denen H. Gruschke [21]) unter dem Einfluß von Kalium-

20) Dimroth u. Heene, B. 54, 2934 (1921).
21) H. Gruschke, Dissertation, Breslau 1936.

cyanid in wäßrigem Methanol aus dem 4-Pyridylpyridinium-dichlorid das 4,4'-Dypyridyl gewonnen haben, auf das ähnlich gebaute 3-Nitro-4-pyridylpyridiniumchlorid. Die Absicht, auf diesem Wege ein 3-Nitro-4,4'-dipyridyl darzustellen, schlug jedoch fehl; denn das teilweise verharzte und stark gefärbte Reaktionsprodukt ließ sich in keiner Weise reinigen.

Die Reihe der mißlungenen Versuche zwang mich, diesen Weg aufzugeben.

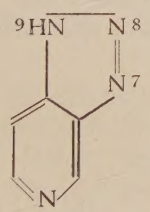
Sollte jedoch die Synthese eines Carbazolanalogons der Pyridinreihe verwirklicht werden, so mußten neue Bildungsmöglichkeiten erwogen werden.

Ein Rückblick auf die bekannten Synthesen, die zum Carbazol und seinen Derivaten führen, zeigte, daß die wichtigste und zugleich variabelste Methode die von Graebe-Ullmann [22]) ist. Durch Erhitzen von N-Phenylbenzotriazol auf 360° tritt hier unter Stickstoffabspaltung der Ringschluß zum Carbazol ein. Auf diesem Wege sind von Ullmann und Delectra[23]) nicht nur mono- sondern auch einige disubstituierte Derivate des Carbazols dargestellt worden.

Über die Anwendung dieser Synthese in der Pyridinreihe ist, außer den Versuchen von O. Bremer [24]), nichts bekannt. Im Zusammenhange mit der Darstellung einiger N-Phenyl-benzotriazole berichtet O. Bremer auch über N-substituierte Pyridinotriazole und ihr Verhalten gegenüber der Graebe-Ullmann'schen Reaktion.

Diese N-substituierten Pyridinotriazole leiten sich von einer angularen Verbindung ab, deren Wasserstoffatom in der zum Pyridin-

VII



stickstoff p-ständigen Iminogruppe durch den Phenyl- oder Pyridylrest ersetzt ist.

Als Ausgangsmaterial für die Darstellung dieser Triazole diente O. Bremer das 3-Nitro-4-chlorpyridin. Durch Kondensation mit Ani-

22) Graebe-Ullmann, A. 291, 16 (1896).
23) Ullmann u. Delectra, A. 332, 82 (1904); B. 31, 1697 (1898).
24) O. Bremer, A. 514, 279 (1934).

lin, p-Phenylendiamin oder 2-Aminopyridin erhält er die entsprechenden Nitroverbindungen, die dann durch Reduktion und Diazotierung der Amine in die Triazole übergeführt werden.

Die Versuche, die Triazole unter Stickstoffabspaltung zum Ringschluß zu bringen, gelangen nur im Falle des N-Phenyl-pyridinotriazols, wo das bereits bekannte 5-Carbolin entstand.

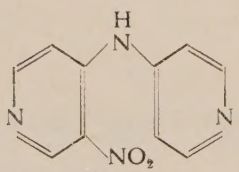
Dieses Ergebnis sagte somit, daß die N-substituierten Pyridinotriazole der Graebe-Ullmann'schen Reaktion zugänglich sind, sofern der Iminowasserstoff der oben erwähnten angularen Verbindung durch einen unsubstituierten Phenylrest ersetzt ist; denn im Falle, wo der Substituent ein Pyridinkern war, der sich ja wie ein negativ substituierter Benzolkern verhält, mißlang die Reaktion.

Das experimentelle Material über die Anwendung der Graebe-Ullmann'schen Reaktion in der Pyridinreihe war in diesen Versuchen zu gering, um eine allgemeinere Aussage zulassen zu können, zumal es bekannt ist, daß die meisten monsubstituierten Carbazolderivate mittels dieser Methode leicht zugänglich sind, daß aber die Synthese der disubstituierten Produkte große Schwierigkeiten bereitet.

Da die Anwendung dieser Methode zur Darstellung des Carbazols, in dem die beiden Benzolkerne durch Pyridinkerne ersetzt sind, nicht völlig aussichtslos erschien, entschloß ich mich, die Synthese dieser Verbindung nach Graebe-Ullmann zu versuchen. Außerdem mußten ja die Versuche einen wertvollen Beitrag zur Beurteilung dieser Reaktion in der Pyridinreihe liefern.

Ich versuchte nun durch Kondensation von 3-Nitro-4-chlorpyridin mit 4-Aminopyridin zu einem 3-Nitro-4,4'-dipyridylamin zu gelangen, um nach der Reduktion das Amin mittels salpetriger Säure in das 4'-Pyridyl-3,4-pyridotriazol überzuführen entsprechend der Formulierung IIX, IX:

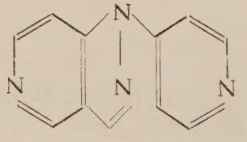
VIII



H_2

$\xrightarrow{HNO_2}$

IX



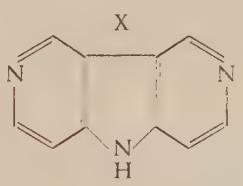
Zu diesem Zwecke wurden die berechneten Mengen 3-Nitro-4-chlorpyridin und 4-Aminopyridin zu einem Brei verrührt und im Ölbad während der Dauer von vier Stunden auf 150° erhitzt. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches zeigte, daß der größte Teil ver-

harzt war, und daß nur Spuren von 3-Nitro-4,4'-dipyridylamin sich gebildet hatten. Um die Entstehung der harzigen Produkte nach Möglichkeit auszuschließen, wurde der Versuch in Xylol als Verdünnungsmittel wiederholt. Unter diesen Bedingungen war aber eine Kondensation der beiden Reaktionsteilnehmer trotz stundenlangen rückfließenden Kochens nicht zu beobachten. Ein Nebenversuch mit dem weniger empfindlichen, aber ebenso reaktionsfähigen 3-Nitro-4-äthoxypyridin die Kondensation vorzunehmen, blieb erfolglos, obwohl O. Bremer [25]) eine analoge Reaktion mit 2-Aminopyridin gelungen ist.

Dieser Weg der Darstellung wurde mit diesen Versuchen verlassen; denn nach der Vorschrift von E. Koenigs und G. Jung [26]) ist dieses Triazol aus 4-Aminopyridin genügend bequem zu erhalten.

Hier wird das 4-Aminopyridin unter dem Einfluß von Phosphortrichlorid und Pyridin in das 4,4'-Dipyridylamin übergeführt. Die nachfolgende Nitrierung zum 3-Nitro-4,4'-dipyridylamin, sowie die Reduktion zum 3-Amino-4,4'-dipyridylamin, und die Diazotierung zum 4'-Pyridyl-3,4-pyridotriazol sind Operationen, die immer mit etwa 90-%-tiger Ausbeute an bereits reiner Substanz verlaufen.

Bei den Versuchen, das Triazol unter Stickstoffabspaltung zum Ringschluß zu bringen X, wurde anfangs so verfahren, daß das Triazol bei etwa 180° in Paraffinöl gelöst wurde. Die Temperatur wurde



hiernach langsam gesteigert. Bei 280 bis 290° war eine starke Gasentwickelung zu beobachten, wobei sich die anfangs klare Lösung durch Zersetzungsprodukte dunkel färbte; ungeachtet dessen wurde die Temperatur für kurze Zeit bis 310° gesteigert. Beim Abkühlen des Paraffinöls krystallisierte das Reaktionsprodukt bereits bei 250° bis 200° aus seinem Lösungsmittel.

Bei den späteren Versuchen wurde das Triazol erst bei der optimalen Temperatur für die Stickstoffabspaltung, die bei 280 bis 290° liegt, in das Lösungsmittel eingetragen, um die Bildung von undefi-

25) O. Bremer, A. 514, 279 (1934).
26) E. Koenigs u. G. Jung, Journ. pr. Ch. 137, 141 (1933).

nierten Zersetzungsprodukten herabzudrücken. Die Ausbeuten waren unter diesen Bedingungen auch besser.

Bequemer und noch mit besserer Ausbeute läßt sich die Stickstoffabspaltung in syrupöser Phosphorsäure bewerkstelligen. Auch hier tritt bei 300° bis 320° unter Stickstoffabspaltung der Ringschluß zum 3,3'-Dipyridyl-4,4'-imin ein. Bei diesem Verfahren wird die Base aber zweckmäßig über das schwerlöslich salpetersaure Salz gereinigt.

Dieses hier dargestellte „Carbazolanalogon" der Pyridinreihe ist mit dem eingangs geplanten isomer. Es leitet sich vom 3,3'-Dipyridyl ab, während das nach dem zuerst skizzierten Wege einen Abkömmling des 4,4'-Dipyridyls darstellen sollte.

Das 3,3'-Dipyridyl-4,4'-imin besitzt stark basischen Charakter. Die wäßrige Lösung bläut Lackmuspapier. Es bildet aber nur einbasische Salze. Unter den mineralsauren Salzen zeichnet sich das Nitrat durch seine Schwerlöslichkeit in verdünnter Salpetersäure aus. Das Wasserstoffatom der Iminogruppe ist eigenartiger Weise sehr fest gebunden. Es läßt sich weder durch die Nitroso- noch die Acetyl- oder Benzoyl-gruppe ersetzen. Die Unbeweglichkeit dieses Iminowasserstoffs ist bereits auch an anderen ähnlich gebauten Verbindungen festgestellt worden, so durch E. Koenigs und G. Jung [27]) am 4,4'-Dipyridylamin dem Grundkörper dieser Verbindung und durch O. Bremer [28]) am 3-Nitro-4-anilinopyridin.

Die dem Pyrrol und seinen Derivaten eigentümliche Fichtenspan-Reaktion konnte an diesem Produkt, wie erwartet, nicht beobachtet werden.

Um die Substituierbarkeit der Wasserstoffatome des 3,3'-Dipyridyl-4,4'-imins zu untersuchen und damit zugleich zu Derivaten dieser Verbindung zu gelangen, wurde die Substanz der Einwirkung von Brom in Eisessig, dem Natriumacetat zugesetzt war, ausgesetzt. Hierbei schied sich sofort ein gelber Körper ab. Die nähere Untersuchung dieses Reaktionsproduktes zeigte, daß sich nur ein Bromanlagerungsprodukt gebildet hat; den Alkalien schieden hieraus das 3,3'-Dipyridyl-4,4'-imin unverändert aus. Alle weiteren Bromierungsversuche in schwefelsaurer Lösung bis 250° blieben desgleichen erfolglos.

Diese Beobachtung deutete bereits darauf hin, daß der Einführung von Substituenten in dieses Verbindungssystem ein abnorm hoher Widerstand entgegengestellt wird. Dieses Verhalten ist zum Teil recht unverständlich; denn gerade von Pyridinderivaten, die in 4-

27) E. Koenigs u. G. Jung, Journ. pr. Ch. 137, 141 (1933).
28) O. Bremer, A. 514, 279 (1934).

Stellung eine Amino- oder Oxygruppe tragen, ist man gewohnt, daß sie den Substitutionen am Kern den geringsten Widerstand leisten. Die folgenden Versuche zeigen aber, daß auch unter extremen Bedingungen sich eine Substitution nicht erzwingen ließ; denn rote siedende Salpetersäure blieb völlig ohne Einwirkung. Auch durch Nitriergemische verschiedener Konzentration und bei verschiedenen Temperaturen ließ sich die die Einführung einer Nitrogruppe in das Molekül nicht erreichen.

Da diese Agenzien nicht fähig waren, das 3,3'-Dipyridyl-4,4'-imin in seine Derivate überzuführen, versuchte ich im folgenden zur Verwirklichung dieser Absicht noch zwei Methoden, die für die Pyridinchemie charakteristisch sind.

Im ersten Falle versuchte ich nach der Methode von Tschitschibabin und Seide[29]) eine Aminogruppe mittels Natriumamid in das Molekül einzuführen. Zu diesem Zwecke wurde die Substanz bei 270° in Paraffinöl gelöst und fünf Stunden der Einwirkung von Natriumamid ausgesetzt. Eine Reaktion im gewünschten Sinne konnte jedoch nicht beobachtet werden. Das 3,3'-Dipyridyl-4,4'-imin ließ sich mit geringen Verlusten wieder zurückgewinnen.

Im zweiten Falle versuchte ich am Ringstickstoff mittels Dimethylsulfat eine Anlagerungsverbindung herzustellen; denn derartige Verbindungen lassen sich nach Decker[30]) in N-Alkyl-2-pyridone überführen. Diese N-Alkyl-2-pyridone können dann weiter durch chlorierende Mittel in 2-Chlorpyridine verwandelt werden und somit zu Umsetzungen der verschiedensten Art dienen.

Die Versuche, im 3,3'-Dipyridyl-4,4'-imin den Stickstoff eines Pyridinkernes mit Dimethylsulfat zu besetzen, gelangen durch kurzes Kochen der Reaktionsteilnehmer in alkoholischer Lösung. Da diese Anlagerungsverbindung ein öliges Produkt darstellte, und sich so zur Analyse nicht eignete, wurde sie mittels Bariumchlorid in das kristalline N-Methyl-3,3'-dipyridyl-4,4'-imin-chlorid übergeführt.

Die folgenden Versuche, durch Oxydation der öligen N-Methylsulfatverbindung mit Ferricyankalium in das Molekül eine Oxygruppe einzuführen, blieben erfolglos; denn aus dem Reaktionsgemisch konnte weder mit Äther noch durch Extraktion mit Äthanol eine definierte Substanz abgetrennt werden.

---

29) Tschitschibabin u. Seide, Journ. Russ. phys. chem. Ges. 46, 1216 (1914); C. 1915, I, 1064.

30) Decker, B. 25, 443 (1892); Journ. pr. Ch. 47, 28 (1893); Journ. pr. Chem. 84, 425 (1911).

Dieses Ergebnis erweckt den Anschein, als ob die Methyl-gruppe sich an der Imino-gruppe und nicht an einem Pyridinstickstoff angelagert habe.

Die unter den gebräuchlichen Bedingungen ausgeführten Versuche lassen das 3,3'-Dipyridyl-4,4'-imin als äußerst resistent gegen chemische Eingriffe erscheinen. Dieses Ergebnis gibt weiter zu der Folgerung Anlaß, daß in diesem System, dem das 3,3'-Dipyridyl zu Grunde liegt, trotz der Anwesenheit einer 4-ständigen Iminogruppe der Dipyridylcharakter der Ursubstanz weiterhin im Molekül dominierend wirkt; denn in Nebenversuchen konnte ich am 4,4'-Dipyridyl feststellen, daß auch hier eine Substitution der Wasserstoffatome bis 200° nicht stattfindet.

In jüngster Zeit konnten Morgan und Burstull[31]) am 2,2'-Dipyridyl zeigen, daß derartige Verbindungen sich erst in der Gasphase bei 300 bis 500° bromieren lassen.

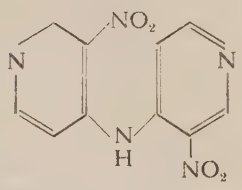
Dieses Verhalten besagt, daß die Wasserstoffatome sehr unbeweglich sind und erklärt gleichzeitig die erfolglosen Versuche der Amidierung und Nitrierung dieser Körper.

Da die Graebe-Ullmann'sche Reaktion sich im Falle des 4'-Pyridyl-3,4-Pyridotriazols der Anwendung fähig erwies, war die Synthese eines monosubstituierten Derivates des 3,3'-Dipyridyl-4,4'-imins nach dieser Methode durchaus erfolgversprechend.

Der Iminowasserstoff der oben erwähnten angularen Verbindung, die den Pyridinotriazolen zu Grunde liegt, mußte somit durch einen bereits substituierten Pyridinkern ersetzt werden. Eine solche Verbindung lag in dem von E. Koenigs und G. Jung bereits dargestellten 3-Amino-4'-pyridyl-3,4-pyridotriazol vor.

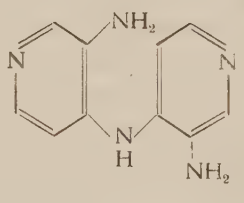
Die Darstellung dieses Pyridotriazols verläuft analog dem oben erwähnten 4'-Pyridyl-3,4-pyridotriazol aus 4,4'-Dipyridylamin, wo durch stärkere Nitrierung die Dinitroverbindung XI entsteht. Durch Reduktion zum Diamin XII und darauffolgende partielle Diaziotierung wird das 3-Amino-4'-pyridyl-3,4-pyridotriazol XIII erzeugt.

XI



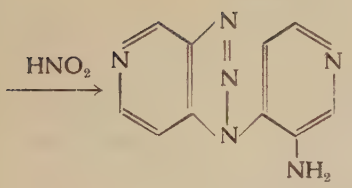
$6H_2$ →

XII

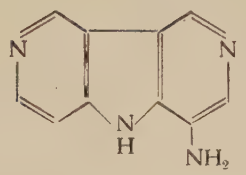


31) Morgan u. Burstull, Journ. Ch. Soc. 1938, 1672.

XIII



XIV



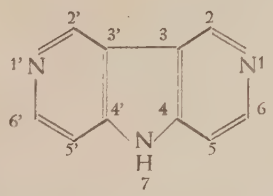
Dieses so gewonnene und gut gereinigte Triazol wird auf die bereits beschriebene Weise der Zersetzung im Paraffinöl unterworfen. Auch hier tritt bei 280° bis 290° eine lebhafte Gasentwicklung ein, wobei sich die zunächst klare Lösung bei der Steigerung der Temperatur auf 320° durch andere Zersetzungsprodukte dunkel färbt. Beim Abkühlen des Paraffinöls scheidet sich bereits oberhalb 200° das Reaktionsprodukt in grauen Nadeln ab, die nach einmaligem Umkrystallisieren aus Wasser schon einen hohen Reinheitsgrad besaßen.

Das 5-Amino-3,3'-dipyridyl-4,4'-imin XIV ist ebenfalls eine starke Base, die Lakmus bläut und mit Mineralsäuren wohldefinierte Salze gibt. Das Nitrat zeichnet sich wiederum durch seine geringe Löslichkeit in verdünnter Salpetersäure aus. Es scheidet sich zunächst in farblosen Nadeln ab. Durch Oxydation färben sie sich jedoch alsbald dunkelrot.

Die Aminogruppe scheint trotz der o-ständigen Iminogruppe zu Diazoreaktionen fähig zu sein; denn mit Phenolen, wie β-Naphtol, kuppelt die diaztierte Base zu einem Farbstoff von blaustichigen Rot.

Für die Nomenklatur dieser Pyridoindol- oder auch Dipyridopyrrolverbindungen habe ich die Bezeichnung 3,3'-Dipyridyl-4,4'-imin XV gewählt, da die Stammform dieser Reihe am nächsten den Dipyridylen entspricht. Die Numerierung des Moleküls habe ich folgendermaßen gewählt:

XV



Hinsichtlich der Graebe-Ullmann'schen Reaktion kann ich aus den Ergebnissen obiger Versuche folgernd sagen, daß sie in der Pyridin-

reihe der grundsätzlichen Anwendung fähig ist. Auch hier lassen sich mittels dieser Reaktion monosubstituierte Derivate des Carbazoltypus darstellen.

Wenn sie aber versagt, wie es in dem von O. Bremer [32]) dargestellten 2'-Pyridyl-9-pyridino-3,4-triazol-7, 8, 9 (siehe Bezifferung der angularen Verbindung) der Fall ist, so müssen hierfür andere Gründe verantwortlich sein; denn auch in der Benzolreihe sind Fälle bekannt, wo die Reaktion aus bisher nicht erforschten Gründen versagt.

Nachdem nun die Synthese eines Pyridincarbazols gelungen war und die hierbei entstehenden Fragen in der Hauptsache gelöst waren, wandte ich mich wieder der Hauptaufgabe dieser Arbeit zu, über das 3-Nitro-4-chlorpyridin neue 3,4-substituierte Pyridinderivate darzustellen, die in ihren weiteren Umsetzungen zu den anfangs erwähnten Ringsystemen des Acridons und Thiazins führen konnten.

Es wurde so zunächst der Versuch unternommen, das leichtbewegliche Chloratom durch direkte Umsetzung mit Kaliumcyanid gegen die Cyangruppe auszutauschen. Diese wegen ihrer Einfachheit verlockende Synthese bot einen Weg, um zu dem bisher unbekannten 3-Nitro-4-cyanpyridin zu gelangen, einer Verbindung, die als Ausgangsmaterial für viele Pyridinverbindungen von Bedeutung wäre.

Die Reaktionsteilnehmer 3-Nitro-4-chlorpyridin und Kaliumcyanid ließ ich zunächst entsprechend dem Versuch von L. Werner[33]) in wäßrig methanolischer Lösung sowohl in der Kälte als auch bei erhöhter Temperatur aufeinander einwirken. Die Lösung färbte sich in beiden Fällen dunkelrot. Als Reaktionsprodukt konnte hierbei nur 3-Nitro-4-methoxypyridin isoliert werden. Um die Reaktion des Clornitropyridins mit seinem Lösungsmittel weitgehend auszuschließen, wiederholte ich den Versuch in acetoniger Lösung, ohne jedoch zu dem gewünschten Erfolge zu gelangen. Desgleichen ergebnislos verliefen die Versuche, bei denen eine wäßrige Kaliumcyanid- und eine ätherische Chlornitropyridinlösung auf der Schüttelmaschine während der Dauer von zwei Tagen aufeinander wirkten. Die wäßrige Lösung färbte sich hierbei dunkelrot. Aus der ätherischen Lösung konnte der größte Teil des Chlornitropyridins unverändert zurückgewonnen werden.

Nach diesen Mißerfolgen wurden die weiteren Versuche in dieser Richtung aufgegeben.

Für das weitere Studium der 3,4-substituierten Pyridine erschien das 3-Amino-4-chlorpyridin von besonderer Wichtigkeit; denn durch

32) O. Bremer, A. 514, 279 (1934).
33) L. Werner, Dissertation, Breslau 1937.

die anilinähnliche Amino-gruppe der 3-Stellung und das austauschfähige Cloratom der 4-Stellung waren im Pyridinkern zwei Angriffspunkte vorhanden, die vielen Reaktionen leicht zugänglich sind.

In der Literatur wurde das 3-Amino-4-chlorpyridin durch O. Bremer[34]) erwähnt und beschrieben. Dieser Forscher glaubte die Verbindung aus 3-Nitro-4-chlorpyridin durch Reduktion mit Natriumhydrosulfit erhalten zu haben. In einer Anmerkung weist er jedoch darauf hin, daß das zur Reduktion verwandte Chlornitropyridin entgegen den Angaben von Reitmann[35]) den Schmelzpunkt 74 bis 75° besaß. In der letzten Veröffentlichung über die Reaktionsfähigkeit der Methoxyderivate des 3-Nitropyridins stellt der Verfasser[36]) fest, daß in dem damaligen Produkt das 3-Nitro-4-methoxypyridin vorlag, und daß die seiner Zeit als 3-Amino-4-chlorpyridin bezeichnete Verbindung dementsprechend umzubenennen sei.

Als Reduktionsmittel kamen hier wegen der hohen Empfindlichkeit des 4-ständigen Chloratoms nur Zinnchlorür und Natriumhydrosulfit in Betracht; denn diese Reduktionsmittel ermöglichen die Reduktion einer Nitrogruppe bereits bei tiefer Temperatur, wo die Verseifungsgeschwindigkeit des Halogens noch gering ist. Für die Reduktionsversuche wurde Zinnchlorür gewählt; denn am 3-Nitropyridin ist durch Friedl[37]) gezeigt worden, daß sich dieses mittels Zinnchlorür quantitativ und ohne Kernchlorierung, wie sie bei dieser Reaktion des öfteren beobachtet wird, zum 3-Aminopyridin reduzieren läßt.

Das salzsaure Salz des 3-Nitro-4-chlorpyridins wurde nach der Vorschrift von Friedl unter starker Kühlung in die Reduktionslösung eingetragen. Nach Beendigung dieser Operation wurde noch einige Zeit auf dem Wasserbade erhitzt und hiernach durch Zusatz von etwas konzentrierter Salzsäure das Zinndoppelsalz des Amins abgeschieden. Die Zerlegung des Salzes erfolgte mit starker Natronlauge. Das hierbei abgeschiedene 3-Amino-4-chlorpyridin wird sodann zweckmäßig in Äther aufgenommen und hieraus als Nitrat mit konzentrierter Salpetersäure ausgefällt. Da die freie Base in kaltem Wasser mäßig löslich ist, kann sie aus ihren Salzen mit Alkalien abgeschieden und somit bequem gereinigt werden.

In seinen Eigenschaften erwies sich das 3-Amino-4-chlorpyridin als ein sehr beständiger und gut krystallisierter Körper. Die Basi-

34) O. Bremer, A. 521, 291 (1936).
35) Reitmann, Abhdl. a. d. Forschungsstätten d. I.G. Bd. II, 387.
36) O. Bremer, A. 529, 290 (1937).
37) Friedl, B. 45, 428 (1912).

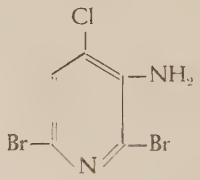
zität ist durch die Anwesenheit des negativen Substituenten in der 4-Stellung gegenüber dem 3-Aminopyridin, das noch eine schwache zweisäurige Base ist, erheblich herabgedrückt. Es erscheint somit als einsäurige Base.

Die Reduktion des 3-Nitro-4-chlorpyridins läßt sich auch mit Natriumhydrosulfit durchführen, doch sind die Ausbeuten an 3-Amino-4-chlorpyridin hier wesentlich schlechter, denn durch die alkalische Reaktion der Natriumhydrosulfitlösung steigt die Verseifungsgeschwindigkeit des Chlornitropyridins erheblich.

Das 4-ständige Chloratom wird durch die o-ständige Aminogruppe in keiner Weise aktiviert. Aus 2-n Natronlauge läßt sich das 3-Amino-4-chlorpyridin fast ohne Verluste umkrystallisieren. Hydrazinhydrat, das als Reagenz auf leicht bewegliche Halogenatome oder Alkylgruppen benutzt werden kann, bleibt bei Wasserbadtemperatur ohne Einwirkung.

Um die Beweglichkeit der Wasserstoffatome im Molekül des 3-Amino-4-chlorpyridins festzustellen, wurde die Substanz in Eisessig gelöst und der Einwirkung von Brom ausgesetzt. Unter diesen Bedingungen nahm die Verbindung zwei Bromatome auf, deren Sitz nicht festgelegt ist. Man kann jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß die Bromatome in 2- und 6-Stellung stehen XVI; denn die Aminogruppe dirigiert die Substituenten erfahrungsgemäß nach der o- und p-Stellung. Die Versuche zeigten, daß sich stets ein Dibromderivat bildet.

XVI



Durch den Eintritt der beiden Bromatome wurde die Basizität des 3-Amino-4-chlorpyridins noch mehr herabgesetzt. Die mineralsauren Salze sind nur in konzentrierten Säuren beständig und werden durch Wasser sofort hydrolysiert. Trotz der geringen Basizität ist das 2,5-Dibrom-3-amino-4-chlorpyridin Diazoreaktionen noch recht gut zugänglich. Die Aminogruppe kann hiergegen ein weiteres Halogen ausgetauscht werden. Mit β-Naphtol kuppelt das Diazoniumsalz zu einem blaustichigen roten Farbstoff.

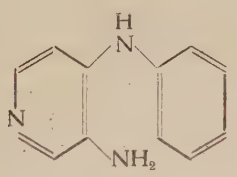
Die Halogenatome sind in dieser Verbindung ziemlich fest gebunden. Mit Hydrazinhydrat reagieren sie bei der Temperatur des Wasserbades nicht.

Zu bemerken wäre noch die leichte Flüchtigkeit mit Wasserdämpfen, die unzweifelhaft durch den Eintritt der Halogenatome hervorgerufen wurde. Sie tritt bei den später beschriebenen 3,4-Dihalogenpyridinen in noch viel stärkerem Maße in Erscheinung.

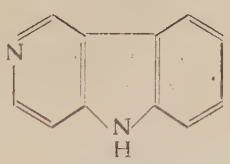
Um die Reaktionsfähigkeit des Chloratoms im 3-Amino-4-chlorpyridin zu ermitteln, wurde es der Kondensation mit Anilin unterworfen. Nach kurzem Erhitzen bis zur Siedetemperatur des Anilins bildete sich hierbei in sehr guter Ausbeute das 3-Amino-4-anilinopyridin. XVII.

Diese Verbindung wurde bereits früher von O. Bremer[38]) durch Kondensation von 3-Nitro-4-methoxypyridin mit Anilin und nachfolgende Reduktion dargestellt. Durch nachfolgende Diazotierung und Stickstoffabspaltung läßt sich die Verbindung in das bekannte 5-Carbolin überführen:

XVII



XVIII



Der neue Weg stellt hinsichtlich der Ausbeute eine bedeutend bessere Darstellungsweise des 5-Carbolins vor XVIII; denn die Kondensation des 3-Nitro-4-methoxypyridins mit Anilin ist wegen der leichten Isomerisation dieser Verbindung zum N-methyl-4-pyridon höchst unvollständig.

Hinsichtlich der Reaktionsfähigkeit des 4-ständigen Chloratom im 3-Amino-4-chlorpyridin ist aus der Bildungsweise zu folgern, daß sie etwa der des 4-Chlorpyridins entspricht. Die Reaktionstemperatur liegt bei 180°.

Nachdem nun die Kondensationsbedingungen für das 3-Amino-4-chlorpyridin ermittelt waren, wurde eine Kondensation mit p-Nitrophenylhydrazin versucht.

---

38) O. Bremer, A. 514, 279 (1934).

Angeregt hierzu wurde ich durch die Arbeiten von E. Hesse und G. Meissner[39]) sowie E. Koenigs und Fulde[40]). E. Hesse hatte bei pharmakologischen Untersuchungen, welche die Auffindung eines Chemotherapeutikums gegen Tuberkulose bezweckten, gefunden, daß Benzol-azo- und Hydrazo-pyridine eine spezifisch abtötende Wirkung gegen TB-Bazillen besaßen. Diese Wirkung wurde durch die Einführung von Substituenten zweiter Ordnung in den Benzolkern gesteigert. Da auf der anderen Seite nichts bekannt war, welchen Einfluß die Substituenten des Pyridinkernes auf die chemotherapeutischen Eigenschaften auszuüben vermögen, erschien es wichtig, die Kondensation durchzuführen.

Der Versuch wurde im Einschmelzrohr bei 180° ausgeführt, wobei Alkohol als Lösungsmittel diente. Das entstandene Kondensationsprodukt erwies sich aber als so stark luftempfindlich, daß es in keine analysen-reine Form gebracht werden konnte.

In der Folge wurde nun versucht, das austauschfähige Chloratom des 3-Amino-4-chlorpyridins durch nascierenden Wasserstoff zu reduzieren.

In dieser Methode war ein Weg gegeben über das leicht zugängliche 3-Nitro-4-chlorpyridin zu dem bis heute recht umständlich darstellbaren 3-Aminopyridin zu gelangen. Eine Möglichkeit vom Chlornitropyridin zum 3-Nitro- und weiter zum 3-Aminopyridin zu gelangen, bestand bereits in der Oxydation des von E. Koenigs und K. Freter[41]) zuerst dargestellten 3-Nitro-4-hydrazinopyridin mit saurer Kupfersulfatlösung. Diese Methode steht in nächster Anlehnung zu der Räth'schen[42]), wo das 2-Chlor-5-nitropyridin derselben Operation unterworfen wird. Unter den folgenden Methoden zur Darstellung des 3-Aminopyridins wäre noch die Zersetzung der 3-Amino-2-karbonsäure zu erwähnen, die nach E. Sucharda[43]) über das Chinolinsäureimid recht gut zu erhalten ist. Tschitschibabin und Kirsanow[44]) bezeichnen dies als die beste Methode.

Nach Maier-Bode[45]) dürfte das bisher einfachste Verfahren in der Umsetzung von 3-Brompyridin mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak und Kupfersulfat im Autoklaven bestehen, da die Ausbeute fast theoretisch ist.

---

39) E. Hesse und G. Meissner, Arch. exper. Pathol. Pharmakol. 159, 676 (1931).
40) E. Koenigs und Fulde, noch unveröffentlicht.
41) E. Koenigs u. K. Freter, B. 57, 1187 (1924).
42) Räth, A. 486, 95 (1931); Schweiz. Pat. 127, 257.
43) E. Sucharda, B. 58, 1727 (1925).
44) Tschitschibabin u. Kirsanow, B. 60, 2433 (1927).

Die erwähnten Verfahren zur Herstellung dieser wichtigen Verbindung lassen erkennen, daß jeder neue Weg zu diesem Stoff für eine Vereinfachung der Synthese nur zu begrüßen ist, auch wenn die hieraus resultierenden praktisch verwertbaren Ergebnisse den gehegten Erwartungen noch nicht voll entsprechen.

Über die Dehalogenierung von Halogenpyridinderivaten berichtet Houben[46]), daß hier das Reduktionsmittel der Natur der Base angepaßt werden muß. Nach v. Pechmann und Welsh[47]) scheint in der Pyridinreihe am besten Zinn und Salzsäure zu wirken.

Die Versuche zeigten aber, daß die Reduktion des 3-Amino-4-chlorpyridins zu 3-Aminopyridin sich mit diesem Reduktionsmittel nicht durchführen ließ.

Schroeter, Seidler, Sulzbacher und Kanitz[48]) zeigten am Chlornorrizinin, wo das 2-ständige Chloratom ebenfalls Austauschreaktionen zugänglich ist, daß sich seine Substitution durch Wasserstoff sehr leicht mittels Zink und Schwefelsäure erreichen läßt. Die Übertragung dieser Versuchsbedingungen auf das 3-Amino-4-chlorpyridin zeigte auch hier die Wirksamkeit dieses Reduktionsmittels. Das Aminochlorpyridin wurde nach zweistündiger Einwirkungsdauer des nascierenden Wasserstoffes glatt in 3-Aminopyridin übergeführt, das sich aus der alkalischen Lösung mittels Äther bequem extrahieren läßt.

Dieses Ergebnis veranlaßte mich, die Darstellung des 3-Aminopyridins direkt aus 3-Nitro-4-chlorpyridin zu versuchen, um damit seine Bildungsweise weiter zu vereinfachen. Bei der Anwendung des obigen Reduktionsmittels bestand einerseits die Gefahr der Verseifung des 4-ständigen leichtbeweglichen Chloratoms, andrerseits mußte aber dieses Reduktionsmittel beibehalten werden, da es der Natur der Base am besten entsprach.

Um diese Schwierigkeit zu beheben, wählte ich Eisessig als Lösungsmittel. Hierin wurde zunächst das salzsaure Salz des 3-Nitro-4-chlorpyridins mit Zinkstaub weitgehend reduziert. Die vollständige Reduktion wurde sodann mit Zinkstaub und Schwefelsäure erreicht. Beide Methoden liefern das 3-Aminopyridin in einer Ausbeute von 60 bis 70% und stellen ein relativ bequemes Darstellungsverfahren dieser wichtigen Verbindung vor.

---

45) Maier-Bode, Pyridin u. seine Derivate, 98 (1934).
46) Houben, Methoden der organischen Chemie, II, 304.
47) v. Pechmann u. Welsh, B. 17, 2392 (1884).
48) Schroeter, Seidler, Sulzbacher, Kanitz, B. 65, 432 (1932).

Hierzu wäre noch abschließend zu bemerken, daß die Methode von Maier-Bode[49]) vielleicht in der Technik gute Aussichten hat, da sich das verhältnismäßig teure Brom zurückgewinnen läßt und somit in den Prozeß wieder eingeschaltet werden kann. Im Laboratorium dürfte jedoch diese Methode nicht einfach zu handhaben sein.

Binz und v. Schickh[50]) haben in der katalytischen Reduktion des 2-Chlor-5-aminopyridins eine Methode gefunden, die die Darstellung des 3-Aminopyridins im Laboratorium in 90-prozentiger Ausbeute gestattet.

Wird jedoch die Bilanz zwischen diesem und dem Verfahren aus 3-Nitro-4-chlorpyridin gezogen, so dürfte für präparative Zwecke im Laboratorium der hier beschriebene Weg der beste sein.

Im folgenden wurde nun die Aminogruppe des 3-Amino-4-chlorpyridins auf dem Diazowege gegen ein Chloratom ausgetauscht, um zu einem 3,4-Dichlorpyridin zu gelangen. Diese Verbindung war bereits durch E. Koenigs, Mields und Gurlt[51]) bei der Zersetzung des 4-Nitraminopyridins mit konzentrierter Salzsäure im Einschmelzrohr erhalten worden. Die Konstitution konnte damals nicht bewiesen werden und blieb somit hypothetisch.

Bei der Darstellung dieser Verbindung erhielt ich ein Produkt, das dem Analysenergebnis nach zu urteilen ein Dichlorpyridin vorstellen mußte. In seinen Eigenschaften stimmte es zwar mit dem bereits beschriebenen Produkt überein, zeigte aber in den physikalischen Daten einen deutlichen Unterschied. Ich entschloß mich daher, das 3,4-Dichlorpyridin auf dem von den genannten Verfassern angezeigten Wege darzustellen, um später durch Mischschmelzpunkt die Substanzen vergleichen zu können. Als Reaktionsprodukt isolierte ich hier ein Dichlorpyridin, das in seinen Eigenschaften und physikalischen Daten mit dem aus 3-Amino-4-chlorpyridin hergestellten Präparat im vollsten Einklang stand. Auch der Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression.

Die Konstitution des 3,4-Dichlorpyridins ist somit als bewiesen zu betrachten.

Der Schmelzpunkt ist in den früheren Arbeiten höchst wahrscheinlich durch die außerordentlich leichte Flüchtigkeit dieser Substanz übersehen worden.

---

49) Maier-Bode, B. 69, 1534 (1936); D.R.P. 586879.
50) Binz u. v. Schickh, B. 68, 315 (1935).
51) E. Koenigs, Mields u. Gurlt, B. 57, 1179 (1924).

Die weiteren Austauschreaktionen der Aminogruppe auf dem Diazowege ließen vorerst die Einführung der Cyangruppe am wichtigsten erscheinen; denn das Nitril der bisher unbekannten 4-Chlornikotinsäure kann man zum Ausgangsstoff vieler 4-Pyridinverbindungen machen.

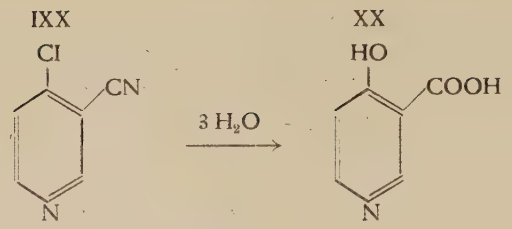
In erster Linie lag hier die Möglichkeit vor, durch Kondensation mit aromatischen Aminen zu Verbindungen zu gelangen, die für eine spätere Pyracridon-Synthese Verwendung finden konnten.

Die grundlegende Entdeckung, daß gewisse Acridinderivate therapeutische und desinfizierende Eigenschaften besitzen und die in der Einleitung erwähnte Steigerung dieser Wirkung durch die Einführung von Pyridinringen an Stelle der Benzolringe, gab dieser Synthese ihren besonderen Reiz.

Nach den später beschriebenen Erfahrungen am 3-Jod-4-chlorpyridin konnte man annehmen, daß die Einführung der Cyangruppe mit guter Ausbeute verlaufen wird. Es zeigte sich aber auch hier, wie bei den meisten Reaktionen nach Sandmeyer, daß die Alkalität ausschlaggebend ist. Die natriumbikarbonatalkalische Lösung hat sich hier am besten bewährt. Die Ausbeuten wurden so auf 45 bis 50% gesteigert. Am besten eignen sich aber nur Ansätze von etwa 4 g. Mit größeren Ansätzen, wie etwa 20 g wurden wesentlich schlechtere Ausbeuten erzielt, die meistens nicht 25 Prozent erreichten.

Die Ausführung der Reaktion wurde bei 75 bis 80° vorgenommen, um die Reaktionsgeschwindigkeit der Kupfercyanürlösung mit dem leicht zersetzbaren Diazoniumsalz zu erhöhen. Da außerdem die Gefahr besteht, daß das durch die o-ständige Cyangruppe stark angeregte Chloratom der Verseifung anheim fallen könnte, wurde die Cyanürlösung mit Benzol überschichtet. Die späteren Versuche zeigten, daß diese Operation beibehalten werden muß, auch wenn sie sich durch Emulsionenbildung bei der Aufarbeitung manchmal lästig auswirkt, da das 3-Cyan-4-chlorpyridin mit Wasserdämpfen außerordentlich leicht flüchtig ist. Nach dem Abdampfen der abgehobenen Benzol- oder Ätherlösung bleibt das Nitril neben einigen Verunreinigungen krystallin zurück. Durch Sublimation oder Krystallisation aus Gasolin wird es hiervon befreit. Sehr vorteilhaft läßt es sich aber auch durch Krystallisation aus Wasser reinigen.

Anschließend wurde das Nitril IXX auf seine Verseifbarkeit zur 4-Chlornikotinsäure untersucht. Mit konzentrierter Salzsäure läßt es sich im Einschmelzrohr bei 125° innerhalb von 2 bis 3 Stunden glatt zur Karbonsäure verseifen:



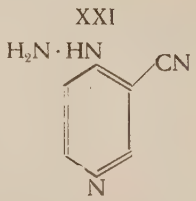
Statt der zu erwartenden 4-Chlor-5-karbonsäure entstand hier jedoch die 4-Oxynikotinsäure, XX.

Das durch den o-ständigen Substituenten der zweiten Ordnung angeregte Chloratom ist unter diesen Bedingungen gleichzeitig mitverseift worden.

Aus der konzentrierten salzsauren Lösung scheidet sich die 4-Oxynikotinsäure beim Erkalten in etwa 90-prozentiger Ausbeute aus und kann auf einer Glasfritte abgenuscht werden. Durch Eindampfen des Filtrates kann der restliche, allerdings etwas verunreinigte Teil gewonnen werden. Die Darstellung der 4-Oxynikotinsäure auf diesem Wege verläuft somit quantitativ.

Die Identität wurde durch Mischschmelzpunkt mit einem Präparat, das auf einem völlig anderen Wege dargestellt worden ist, sichergestellt.

Um nun die Beweglichkeit des Chloratoms zu ermitteln, wurde das 3-Cyan-chlorpyridin der Einwirkung von Hydrazinhydrat ausgesetzt. Der Austausch gegen die Hydrazinoverbindung trat hier bereits nach kurzem Kochen in methanolischer Lösung ein:



Aus der leichten Bildungsweise des 3-Cyan-4-hydrazinopyridins XXI folgt, daß das Chloratom eine bedeutende Reaktionsfähigkeit besitzt. Wasser gegenüber tritt sie jedoch bei 98° noch nicht merklich in Erscheinung.

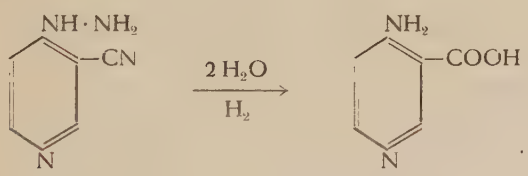
Mittels saurer Kupfersulfatlösung läßt sich das 3-Cyan-4-hydrazinopyridin in glatter Ausbeute in das 3-Cyanpyridin überführen.

Die leichte Reaktionsfähigkeit des 4-ständigen Chloratoms eröffnete in seiner Eigenschaft eine bequeme Darstellungsweise für 4-substituierte Derivate der Nikotinsäure.

Anschließend wurde zunächst die Gewinnung der bisher schwer zugänglichen 4-Aminonikotinsäure versucht. Das 3-Cyan-4-chlorpyridin wurde hierzu im Einschmelzrohr mit konzentriertem Ammoniak unter Zusatz von etwas Kupfersulfat zur Reaktion gebracht. Die Lösung wurde sodann eingedampft und der Rückstand der völligen Verseifung mit konzentrierter Salzsäure unterworfen. Die Säure wurde hiernach über das schwer lösliche Hydrochlorid oder das noch schwerer lösliche Sulfat isoliert und gereinigt.

Da die Ausbeuten hierbei den Erwartungen nicht entsprachen, versuchte ich im folgenden das 3-Cyan-4-hydrazinopyridin durch Verseifung in die 4-Hydrazinonikotinsäure überzuführen. Die nachfolgende Reduktion mit nascierendem Wasserstoff sollte dann die 4-Aminonikotinsäure liefern entsprechend der Fomulierung XII:

XXII



Das 3-Cyan-4-hydrazinopyridin wurde zur Verseifung mit 25-prozentiger Salzsäure im Einschmelzrohr auf 130° erhitzt. Nach 3-stündiger Einwirkungsdauer wurde die erhaltene Lösung zur Trokkene eingedampft und der Rückstand durch Krystallisation aus Alkohol gereinigt.

Die Stickstoffbestimmung dieses Chlorhydrates ergab Werte, die auf ein salzsaures Salz des 3-Cyan-4-hydrazinopyridins stimmen. Die beabsichtigte Verseifung zur Karbonsäure ist somit nicht eingetreten.

Auch der folgende Reduktionsversuch mit nascierendem Wasserstoff zur Aminonikotinsäure blieb erfolglos.

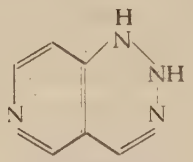
Ein Chlorhydrat des 3-Cyan-4-hydrazinopyridins lag in dieser Verbindung nicht vor; denn Natriumbikarbonat hätte hier die sonst im Wasser schwer lösliche Ausgangssubstanz abscheiden müssen.

Da diese Erwartungen nicht eintraten, sprachen die unterschiedlichen Eigenschaften dafür, daß hier eine isomere Verbindung entstanden sein mußte. Um diese freie isomere Base mit dem Ausgangsmaterial vergleichen zu können, wurde sie aus dem Hydrochlorid

mittels der berechneten Menge Natriumäthylatlösung isoliert. Der Schmelzpunkt liegt bei 227° und somit um 34° höher als der des 3-Cyan-4-hydrazinopyridins.

Hinsichtlich der Konstitution kann aus den Eigenschaften dieser Verbindung, da die Cyangruppe nicht verseift worden ist und dem Produkt die Eigenschaften einer Hydrazinoverbindung fehlen, gefolgert werden, daß die Hydrazino- und Cyangruppe sich unter Bildung eines neuen Sechsringes kondensiert haben:

XXIII



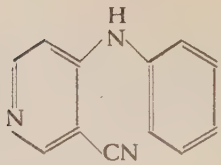
Dieses kondensierte Ringsystem ist somit dem 1, 2, 3-Benzotriazin der Benzolreihe konstitutionsverwandt und stellt hier das 1,2-Dihydro-1,2,3-pyridotriazin XXIII vor.

Die schwere Verseifbarkeit eines Nitril mit o-ständiger Hydrazino- oder Aminogruppe wurde im folgendem auch am 3-Cyan-4-anilinopyridin beobachtet.

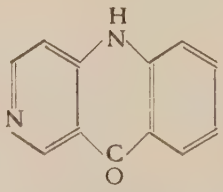
Dieses Nitril wurde durch Kondensation von Anilin mit 3-Cyan-4-chlorpyridin gewonnen, um es in der bereits oben erwähnten Absicht für die Synthese eines Pyrido-benzo-pyridins zu verwenden. Für diese Pyrido-benzo-pyridine ist der Trivialname „Pyr-acridon" eingeführt worden und wird im folgenden beibehalten werden.

Die Synthese des Pyr-acridons wurde folgendermaßen geplant:

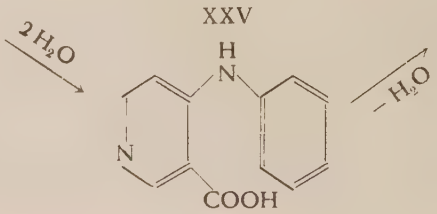
XXIV



XXVI



XXV



denn durch die Verseifung der Cyangruppe XXIV mußte die 4-Anilinonikotinsäure XXV entstehen und somit eine Verbindung, in der die Atomgruppierungen den Voraussetzungen für einen Ringschluß zum Acridonsystem XXVI genügten.

Das 3-Cyan-4-anilinopyridin wurde hierzu im Einschmelzrohr bei 135° der Verseifung durch konzentrierte Salzsäure unterworfen. Beim Neutralisieren der Lösung scheidet sich neben einem prächtig kristallinen Körper auch eine zunächst ölige Substanz aus, die erst in der Kälte erstarrt.

Diese unterschiedlichen Reaktionsprodukte lassen sich auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeiten in Wasser und Alkalien bequem von einander trennen.

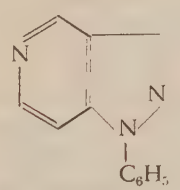
Die Stickstoffanalyse des wasser- und alkali-unlöslichen Körpers spricht für das unverseifte 3-Cyan-4-anilinopyridin. Auch die Eigenschaften sprachen für diese Konstitution. Es wurde deshalb der erneuten Verseifung nach den oben erwähnten Bedingungen unterworfen. Die Operation war jedoch erfolglos; denn die Substanz wurde unverändert zurückgewonnen.

Aus dem Schmelzpunkt kann nichts gefolgert werden, da er unscharf ist und mit dem der Ausgangsverbindung zusammenfällt.

Dieses Verhalten läßt darauf schließen, daß sich bereits bei der Bildung des 3-Cyan-4-anilinopyridins ein Teil in irgendeiner Weise stabilisiert oder kondensiert hat, der der Verseifung nicht mehr zugänglich ist.

Die innere Kondensation des 3-Cyan-4-anilinopyridins wäre entsprechend der des 3-Cyan-4-hydrazinopyridins durch folgende Konstitutionsform zu belegen:

XXVII



Es stellt somit ein kondensiertes Ringsystem aus Pyridin und Pyrazol vor, das als Pyrido-pyrazol bezeichnet werden kann.

Die hier entstandene Verbindung wird demnach als ein 1-Phenyl-4,5-pyrido-pyrazol XXVII aufgefaßt.

Die Analysenergebnisse der wasserlöslichen Substanz entsprechen den für eine 4-Anilinonikotinsäure geforderten Werten.

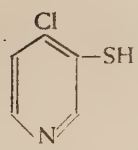
Die Säure besitzt eine sehr geringe Acidität. Mit Essigsäure läßt sie sich aus ihren Alkalisalzen recht bequem als krystalliner Niederschlag abscheiden. Sie bildet ein gut krystallisiertes und in Wasser schwer lösliches Pikrat.

Da man von der Säure erwarten darf, daß sie unter dem Einfluß wasserentziehender Mittel einen Ringschluß erleidet und in das gewünschte Pyr-acridon übergeht, wurde sie hierzu in Phosphoroxychlorid eingetragen. Beim Kochen unter Rückfluß schied sich bereits nach kurzer Zeit ein gelbgrünes Reaktionsprodukt ab. Nach dem Zerstören des überschüssigen Phosphoroxychlorids mit Wasser, entstand eine klare schwach fluorescierende Lösung. Ammoniak scheidet hieraus das 2-Pyr-acridon in farblosen gut krystallisierten Nadeln ab.

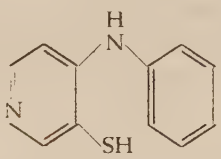
Den Acridonen ist im allgemeinen eine starke Fluoreszenz eigen. An diesem Produkt tritt diese Erscheinung bereits in wäßriger und schwach saurer Lösung deutlich hervor. Besonders stark ist jedoch die Fluoreszenz in alkalischer Lösung. Unter der Quarzlampe kann sie noch in sehr großer Verdünnung deutlich wahrgenommen werden.

Nachdem es nun gelungen war, aus dem 3-Cyan-4-chlorpyridin und Anilin das Dreiringsystem des Pyr-acridons zu synthetisieren, wurde in der Folge versucht, das System des konstitutionsverwandten Thiazins aufzubauen, in dem ein Benzolring durch einen Pyridinkern ersetzt ist:

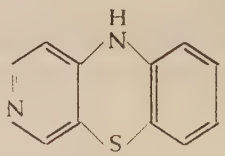
XXVIII



XXIX



XXX



denn die auf dem Diazowege austauschfähige Aminogruppe der 3-Stellung mußte durch die Mercaptogruppe ersetzt werden können. Das hier resultierende 3-Mercapto-4-chlorpyridin XXVIII mußte sodann durch Kondensation mit aromatischen Aminen in eine dem 3-Cyan-4-anilinopyridin konstitutionsverwandte Verbindung dem 3-Mercapto-4-anilinopyridin XXIX übergeführt werden können, deren Struktur die Voraussetzungen für die Ringbildung des Thiazinsystems XXX erfüllte.

Über die Einführung der Mercaptogruppe in den Pyridinkern auf dem Diazowege ist wenig bekannt. Lediglich das amerikanische Pa-

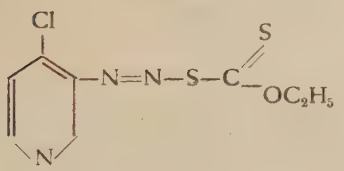
tent 1753658 beschreibt ein 2-Oxy-5-mercaptopyridin, das aus diazotiertem 2-Oxy-5-aminopyridin durch Umsetzung mit äthylxanthogensaurem Kalium und nachfolgende Verseifung erhalten wird.

Die Einführung der Mercaptogruppe in den Pyridinkern versuchte ich desgleichen nach der Methode von R. Leukhardt[1]); denn die Polysulfitmethode kam hier nicht in Betracht, da sie leicht zur Disulfitbildung führt.

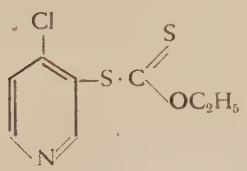
Es zeigte sich, daß auch hier durch die Einwirkung von Kaliumxanthogenat auf das Diazoniumsalz des 3-Amino-4-chlorpyridins in glatter Weise der Diazoxanthogensäureester XXXI gebildet wird.

Diese äußerst explosive Diazoverbindung ist in der Kälte recht gut beständig. Beim vorsichtigen Erhitzen läßt sich der Zerfall in Xanthogensäureester XXXII und Stickstoff in glattester Weise durchführen. Zu rasches Erhitzen bewirkt eine äußerst stürmische Reaktion.

XXXI



XXXII



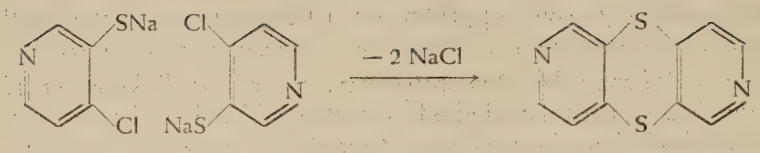
Der ölige Ester wurde mit alkoholischer Kalilauge verseift. Die Verseifung in alkoholischer Lösung mit konzentrierter Salzsäure ergab denselben Körper.

Da die hieraus resultierende Verbindung in Alkalien unlöslich ist, kann sie als Mercaptoderivat nicht angesprochen werden. Bei der Verseifung ist außerdem das 4-ständige Chloratom in Reaktion getreten; denn die Beilstein'sche Probe läßt erkennen, daß die Verbindung halogenfrei ist. Die Anwesenheit von Schwefel wurde durch eine qualitative Probe sichergestellt.

Der Ersatz des Halogens durch eine Oxygruppe kommt nicht in Betracht, da die Substanz in diesem Falle in Alkalien löslich sein müßte.

Die Analyse der Kohlenstoff- und Wasserstoffwerte dieses Körpers läßt auf eine Verbindung schließen, die durch Kondensation aus zwei Molekülen 3-Mercapto-4-chlorpyridin entstanden ist entsprechend der folgenden Formulierung: XXXIII

XXXIII



Es liegt in dieser Verbindung somit das Pyridinanalogon des Thianthrens vor.

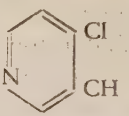
Gegen die oxydierende Wirkung der konzentrierten Salpetersäure verhält sich das Dipyrido-thianthren resistent. Es bildet sich lediglich das schwer lösliche Nitrat, aus dem Alkalien die Base wieder unverändert abscheiden.

Abschließend muß aus der Bildung des Dipyridothianthrens gefolgert werden, daß die Mercaptogruppe einen außerordentlich aktivierenden Einfluß auf das o-ständige Halogenatom auszuüben vermag.

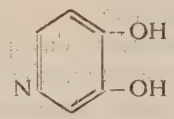
Die anfangs skizzierte Synthese des Pyrido-benzothiazins über das 3-Nitro-4-mercaptopyridin muß als vorläufig gescheitert betrachtet werden.

Mit diesem Ergebnis wandte ich mich einer weiteren Diazoreaktion des 3-Amino-4-chlorpyridins zu; denn bedeutendes Interesse bot hier auch der Austausch der Aminogruppe gegen die Oxygruppe. In einem 3-Oxy-4-chlorpyridin XXXIV lag die Möglichkeit vor, das 4-ständige Chloratom gegen eine Oxygruppe auszutauschen und damit zum 3,4-Dioxypyridin XXXV zu kommen:

XXXIV



XXXV



Dieses Dioxypyridin, die Pyrokomenaminsäure, das das Analogon des Brenzkatechins darstellt und ein gutes Ausgangsmaterial für weitere Synthesen der kondensierten heterocyklischen Ringsysteme zu werden verspricht, ist bisher sehr schwer zugänglich und im übrigen noch sehr wenig untersucht. Eine Anzahl von Derivaten dieser Pyrokomenaminsäure stellten Armit und Nolan[52]) aus der Kojisäure her,

52) Armit u. Nolan, Journ. Ch. Soc. 1931, 3023.

um zu Substanzen zu gelangen, die pharmakologisch ähnlich wirken, wie das β-Eukain.

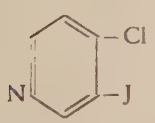
Die Durchführung dieser aussichtsreichen und verlockenden Synthese des 3,4-Dioxypyridins stieß jedoch sogleich am Anfang auf grundsätzliche Schwierigkeiten. Die Diazolösung entwickelte beim Erhitzen, wie zu erwarten war, lebhaft Stickstoff und färbte sich dunkelrot. Aus der neutralisierten Lösung konnte mit Äther, Benzol noch Chloroform außer einigen Spuren von 4-Chlorpyridin nichts herausgelöst werden. Die Lösung wurde somit zur Trockene eingedampft und der Rückstand der Extraktion mit Alkohol unterworfen. Methanol löste hier einen Stoff heraus, der jedoch von den anhaftenden Verunreinigungen in keiner Weise befreit werden konnte. Die fraktionierte Fällung mit Pikrinsäure ließ sich hier nicht anwenden, da dieser Stoff kein Pikrat bildete.

Das Verkochen der Diazolösung wurde einmal in 3-n Salzsäure ein anderes Mal in 3-n Schwefelsäure vorgenommen. Beim Verkochen in schwefelsaurer Lösung wurde bereits nach kurzen Sieden in der Lösung sehr viel ionogen gebundenes Chlor festgestellt.

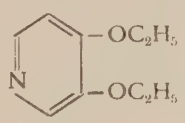
Nähere Anhaltspunkte für den Verlauf dieser Reaktion konnten trotz vieler Versuche nicht gewonnen werden.

Die Versuche zeigten, daß die Synthese des 3,4-Dioxypyridins auf diesem Wege nicht durchzuführen ist. Ich wandte mich im folgenden, um diese Synthese nicht aufgeben zu müssen, den 3,4-Dihalogenpyridinen XXXVI zu; denn hier bot sich die Möglichkeit, die beiden Halogenatome mittels Natriumäthylat durch Äthoxygruppen XXXVII zu ersetzen. Die folgende Verseifung sollte dann das gewünschte 3, 4-Dioxypyridin XXXVIII ergeben entsprechend der Formulierung:

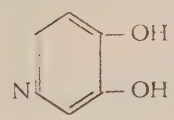
XXXVI



XXXVII



XXXVIII



Da einerseits die 3-Stellung des Pyridinkernes das Halogenatom sehr stark gebunden enthält, anderseits aber aus der aromatischen Reihe bekannt ist, daß die Jodverbindungen Austauschreaktionen am leichtesten zugänglich sind, wurde für die Durchführung obiger Synthese das 3-Jod-4-chlorpyridin verwandt.

Zu diesem Zwecke wurde es auf dem Diazowege aus 3-Amino-4-chlorpyridin hergestellt. Seine Basizität ist größer als die des entsprechenden 3,4-Dichlorpyridins und spiegelt sich durch seine Löslichkeit in verdünnten Säuren wieder.

Hinsichtlich der Reaktionsfähigkeit des 3-ständigen Jodatoms hatte H. Wührmann[53]) am 3-Jod-4-äthoxypyridin festgestellt, daß es bei 130° durch Natriumäthylat noch nicht verändert wird. Gestützt auf diese Beobachtung ließ ich die Reaktionsteilnehmer sogleich bei 155 bis 160° im Einschmelzrohr aufeinander wirken.

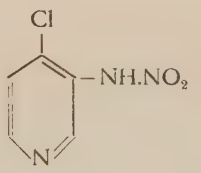
Als Reaktionsprodukt isolierte ich einen Körper, dessen Wasserstoff- und Kohlenstoff-werte auf die Bildung eines Monoäthoxypyridins deuteten.

Das Natriumäthylat wirkte hier somit reduzierend. Dieselbe reduzierende Wirkung des Natriumäthylats beobachtete ebenfalls H. Wührmann am 3-Jod-4-äthoxypyridins. Hier entstand unter denselben Bedingungen ein Äthoxypyridin, das sich durch einen Mischschmelzpunkt mit meinem Produkt als vollkommen identisch erwies. Der Schmelzpunkt des salpetersauren Salzes deutete auf die Bildung eines 4-Äthoxypyridins. Das zum Zwecke des Vergleichs von H. Wührmann hergestellte 4-Äthoxypyridin zeigte mit dem hier entstandenen Äthoxypyridin völlige Analogie. Im Mischschmelzpunkt war keine Depression zu beobachten.

Diese Ergebnisse besagten einerseits, daß das sonst so unbewegliche Halogenatom der 3-Stellung mittels Natriumäthylat substituiert worden ist, anderseits aber, daß der Einführung einer Oxygruppe in die 3-Stellung durch einen 4-ständigen Substituenten ein außerordentlich starker Widerstand entgegengestellt wird.

Da die beiden grundsätzlichen Methoden die Einführung der Oxygruppe in das Molekül nicht erlaubten, untersuchte ich im folgenden das 3-Nitramino-4-chlorpyridin XXXIX:

XXXIX



53) H. Wührmann, Dissertation Breslau, 1938.

Tschitschibabin und Kirssanow[54]) beobachteten am 3-Nitraminopyridin, daß sich dieses im Gegensatz zu 2-Nitramino- und 4-Nitraminopyridin nicht isomerisieren läßt. Beim Erhitzen entweicht hier Stickoxydul unter Bildung von 3-Oxypyridin.

Es war somit interessant festzustellen, ob sich das 3-Nitramino-4-chlorpyridin unter den von Tschitschibabin erforschten Bedingungen in ein 3-Oxy-4-chlorpyridin überführen läßt oder ob hier in Anlehnung an das Verhalten der 2- und 4-Nitraminopyridine eine Isomerisation zu einem Nitro-amino-chlorpyridin stattfindet.

Ging die Reaktion in der Richtung des 3-Oxy-4-chlorpyridins, so war hier der Zweck der früheren Versuche erreicht.

Zur Darstellung des 3-Nitramino-4-chlorpyridins wurde das 3-Amino-4-chlorpyridin in gekühlter konzentrierter Schwefelsäure der Einwirkung von Salpetersäure überlassen. Nach dem Verdünnen mit Eis und vorsichtiger Neutralisation schied sich das gebildete 3-Nitramino-4-chlorpyridin bereits im schwach sauren Medium ab. Es stellt eine prächtig krystalline und durchaus beständige Verbindung vor.

Zur weiteren Untersuchung wurde es in kalter konzentrierter Schwefelsäure gelöst und allmählich erwärmt. Bei 60° färbte sich die Lösung dunkelrot und bei 95° wurde reichlich Chlorwasserstoff entwickelt.

Alkalien scheiden aus der Lösung einen Niederschlag ab, aus dem sich durch wiederholtes Auflösen in verdünnten Säuren und nachfolgende Fällung mit Ammoniak eine Verbindung isolieren läßt, deren Analyse für ein Nitro-amino-chlorpyridin spricht. Trotz einer gewissen Basizität, die sich aus der Löslichkeit in verdünnten Säuren erkennen läßt, konnte die freie Aminogruppe in normaler Weise nicht mehr diazotiert werden.

Das 3-Nitramino-4-chlorpyridin ist also durch konzentrierte Schwefelsäure nicht, wie das 3-Nitraminopyridin in die Oxyverbindung übergeführt, sondern es ist umgelagert worden.

Um über die Stellung der Nitrogruppe im Molekül genauere Angaben machen zu können, wurden Versuche angestellt, durch nascierenden Wasserstoff neben der Reduktion der Nitrogruppe auch eine Eliminierung des 4-ständigen Chloratoms zu erzielen.

Da die möglichen Diamine bekannt sind, hätte man aus dem hier resultierenden Diaminopyridin auf die Stellung der Nitrogruppe schließen können.

---

54) Tschitschibabin u. Kirssanow, B. 60, 2433 (1927).

Die Reduktion des Nitro-amino-chlorpyridins mit Zinkstaub und Schwefelsäure verlief nicht eindeutig, denn in der alkalischen Reaktionslösung konnte deutlicher Ammoniakgeruch festgestellt werden.

Die Beobachtung ließ auf die Möglichkeit schließen, daß bei der Reduktion eine Aminogruppe aus dem Molekül entfernt wurde. Diese Annahme wurde weiter durch die Tatsache erhärtet, daß das aus der Reaktionslösung mit Äther abgetrennte Produkt keine Eisenchlorid Reaktion gab; denn die hier möglichen Diaminopyridine geben alle charakteristische Färbungen.

Das isolierte Reaktionsprodukt konnte wegen der geringen Menge in seiner noch nicht genügend reinen Form nicht analysiert werden. Nach der Methode von Schotten-Baumann ließ sich aber ein Benzoylderivat fassen, dessen Schmelzpunkt bei 79 bis 81° lag. Das Benzoylderivat ist in Alkohol ziemlich löslich, in Wasser dagegen unlöslich.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß in diesem Produkt das 2-Benzoylaminopyridin vorliegt, das nach den Angaben von Tschitschibabin und Bylinkin [55]) bei 87° schmilzt und sich durch seine leichtere Löslichkeit in Alkohol von der gleichzeitig entstehenden Dibenzoylverbindung trennen läßt.

Es erübrigte sich, diese langwierigen und undankbaren Versuche zu wiederholen, weil inzwischen der folgende Versuch einen wesentlichen Beitrag für die Beurteilung der Stellung der Nitrogruppe im Molekül geliefert hatte, denn mittels Zinnchlorür ließ sich das Nitro-amino-chlor-pyridin zu einem Diamino-chlorpyridin reduzieren.

Diese recht beständige Verbindung ist in Wasser kaum löslich, gut dagegen in verdünnten Säuren. Mit Phenolen, wie Resorcin und β-Naphtol, kuppelt die diazotierte Lösung zu grünen Farbstoffen, die sich am meisten bei den mit β-Naphtol gewonnenen Farbstoff durch eine starke grüne Fluoreszenz auszeichnen.

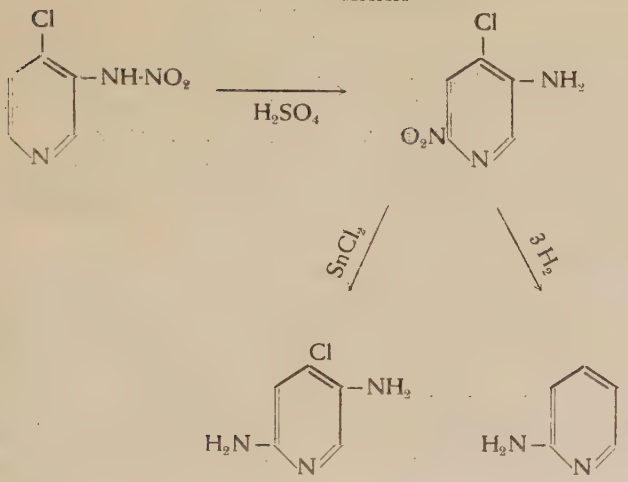
Die Diazotierbarkeit dieser Verbindung erlaubt den Schluß, daß die Aminogruppen nicht in o-Stellung zu einander stehen, da sich ja in diesem Falle ein Triazol hätte bilden müssen.

Aus den Resultaten dieser Versuche XXXX muß gefolgert werden, daß die Nitrogruppe bei der Umlagerung des 3-Nitramino-4-chlorpyridins in konzentrierter Schwefelsäure nach der 6-Stellung des Pyridinkernes wandert.

---

55) Tschitschibabin u. Bylinkin, Journ. Russ. phys.-chem. Ges. 53, 225 (1921); C. 1923, III, 1025; B. 55, 998 (1922).

XXXX



Dies Wandern in die p-Stellung der Substituenten steht mit dem anilinähnlichen Charakter der 3-ständigen Aminogruppe im besten Einklang. Die Substitution der 3-ständigen Aminogruppe im 6-Nitro-3-amino-4-chlorpyridin durch Wasserstoff liegt im Rahmen der Möglichkeit; auch H. Wührmann [56]) machte an seinem Nitro-amino(3)-4-äthoxypyridin die Beobachtung, daß beim Erhitzen dieser Verbindung im Einschmelzrohr mit konzentrierter Salzsäure sowohl die 3-ständige Aminogruppe wie 6-ständige Nitrogruppe durch Chlor- und eine Oxygruppe ersetzt werden.

Um hier einen Vergleich zu ermöglichen, unterwarf ich das 6-Nitro-3-amino-4-chlorpyridin desgleichen der Einwirkung konzentrierter Salzsäure im Einschmelzrohr. Nach 3-stündiger Einwirkungsdauer bei 125° ließ sich die Ausgangssubstanz jedoch unverändert zurückgewinnen.

Das Chlorderivat ist somit beständiger als die entsprechende Äthoxyverbindung, doch dürfte es sehr wahrscheinlich sein, daß auch in dem Wührmann'schen 3-Amino-4-äthoxy-nitro-pyridin die Nitrogruppe die 6-Stellung inne hat.

---

56) H. Wührmann, Dissertation Breslau 1938.

Zusammenfassung.

Die Hauptaufgabe vorliegender Arbeit lag in der Darstellung der chemotherapeutisch interessanten kondensierten Ringsysteme aus dem technisch zugänglichen 4-Aminopyridin und Pyridonnitrat.

Aus 4-Aminopyridin wurde das neue Ringsystem des Pyridincarbazols (3,3'-Dipyridyl-4,4'-imin) synthetisiert. Hierbei wurde gleichzeitig die Graebe-Ullmann'sche Reaktion auf ihre Anwendbarkeit in der Pyridinreihe untersucht.

Die kondensierten Ringsysteme des 1,2-Dihydro-5,6-pyrido-1, 2, 3-triazins, 1-Phenyl-4,5-pyrido-pyrazols, Pyracridons, Pyrido-thianthrens und 5-Carbolins wurden sämtlich aus dem hier zuerst dargestellten 3-Amino-4-chlorpyridin aufgebaut.

Die Dehalogenierung des 3-Amino-4-chlorpyridins, vor allem jedoch die des 3-Nitro-4-chlorpyridins, brachte eine neue und sehr bequeme Methode zur Darstellung des 3-Aminopyridins im Laboratorium.

Im 3-Cyan-4-chlorpyridin wurde eine Verbindung gefunden, die nicht nur für die Synthese des Pyracridonsystems wichtig ist, sondern ebenso für die 4-substituierten Derivate der Nikotinsäure.

Die Darstellung des 3,4-Dioxypyridins, das im übrigen bisher synthetisch nicht zugänglich ist, über das 3-Amino-4-chlorpyridin konnte nicht verwirklicht werden..

Die Versuche brachten einerseits am 3-Jod-4-chlorpyridin das Ergebnis, daß mittels Natriumäthylat das 3-ständige Halogenatom reduziert wird — es bildet sich hierbei 4-Äthoxypyridin — anderseits wurde am 3-Nitramino-4-chlorpyridin festgestellt, daß durch konzentrierte Schwefelsäure eine Isomerisation zum 6-Nitro-3-Amino-4-chlorpyridin stattfindet. Das 3-Nitraminopyridin geht unter diesen Bedingungen in das 3-Oxypyridin über.

Experimenteller Teil.

3-Nitro-4-chlorpyridin.

Zur Darstellung des 3-Nitro-4-chlorpyridins wurden die Literaturangaben [57]) von E. Koenigs und Freter, E. Koenigs und Fulde, E. Koenigs und Werner und Reitmann [58]) benutzt.

Die Ausbeuten an 3-Nitro-4-oxypyridin betragen bei den genannten Forschern bis 70 Prozent, sind aber wechselnd, weil sie von der Güte des Pyridonnitrats abhängen. Zu meinen Umsetzungen benutzte ich gelegentlich reines Pyridonnitrat und erhielt so eine Ausbeute von 79 Prozent, wobei sich nur unbedeutende Mengen an 3,5-Dinitro-4-oxypyridin gebildet haben.

150 g Pyridonnitrat wurden langsam und unter stetem Rühren in ein Gemisch von 500 g konzentrierter Schwefelsäure und 50 g Salpetersäure (d = 1,5) eingetragen, das vorher auf 90° erwärmt war. Es wurde darauf geachtet, daß die Temperatur nicht über 130° stieg. Nach etwa einer Stunde wurde das Nitriergemisch in Eiswasser gegossen, und die überschüssige Säure mit Ammoniak abgestumpft. Das abgeschiedene 3-Nitro-4-oxypyridin wurde abgesaugt, gründlich gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute betrug 110 g oder 79 Prozent d. Th.

Zur Chlorierung wurden 110 g 3-Nitro-4-oxypyridin mit 175 g Phosphorpentachlorid in einem Kolben innig vermischt und mit etwa 10 ccm Phosphoroxychlorid befeuchtet. Es begann alsbald eine lebhafte Chlorwasserstoffentwicklung, nach deren Abklingen noch solange über freier Flamme geschwenkt wurde, bis eine bräunliche Flüssigkeit entstand. Hierauf wurde das Reaktionsprodukt noch etwa eine halbe Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Das Phosphoroxychlorid wurde sodann unter vermindertem Druck möglichst vollständig abdestilliert.

---

57) E. Koenigs u. K. Freter, B. 57, 1187 (1924).
E. Koenigs u. Fulde, B. 60, 2106 (1927),
E. Koenigs u. L. Werner, Dissertation Breslau 1937.

58) Reitmann, Veröffentl. d. I.G. Farben A.G. Chemie u. Medizin, Bd. II, 384.

Der feste Rückstand wurde mit alkoholfreiem Äther überschichtet und mit einer durch Eisstücke gekühlten Natriumkarbonatlösung zersetzt. Durch mehrmaliges Ausäthern wurde die freie Base abgetrennt.

Die ätherische Lösung wurde zunächst über Pottasche und dann über Natriumsulfat, das einige Male erneuert wurde, getrocknet. Hiernach wurde noch mit Tierkohle geklärt.

Nach dem Abdampfen des Äthers erstarrte die zunächst ölige Base in der Kälte zu gelblichen langen Nadeln. Sie schmelzen nach dem Trocknen im Vakuumexsikator über Schwefelsäure bei 40 bis 43° und stellen somit ein Produkt von bereits sehr hoher Reinheit vor.

Reitmann und später L. Werner unterwarfen dieses Produkt noch der fraktionierten Destillation im Vakuum und bezeichnen die bei 95° und 5 mm Druck übergehende Fraktion als 3-Nitro-4-chlorpyridin. Die Ausbeute wird hierbei unter 70 Prozent herabgedrückt, was durch die außerordentliche Empfindlichkeit des 4-ständigen Chloratoms bei hohen Temperaturen verständlich ist. Der Schmelzpunkt schwankt hier zwischen 38 bis 45°.

Die von L. Werner [1]) beobachtete gelegentliche Zersetzung des 3-Nitro-4-chlorpyridins in ätherischer Lösung wurde auch von mir festgestellt. Sie unterblieb aber, wenn die gut getrocknete Lösung vor Licht geschützt aufbewahrt wurde. Desgleichen ist das krystalline Produkt längere Zeit unzersetzt haltbar, wenn es vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahrt wird.

Versuch der Dehalogenierung mit metallischem Natrium.

a.

4 g 3-Nitro-4-chlorpyridin wurden in 30 ccm absoluten Äther gelöst und mit 0,6 g Natriumdraht versetzt. Es trat sofort eine sichtbare Reaktion ein, wobei sich das Metall mit einer braunen Kruste überzog.

Um das Natrium der weiteren Reaktion zugänglich-zu-machen, wurde das Reaktionsgemisch unter Zusatz von einigen Glasperlen, die die Bildung der Kruste an dem Metall verhindern sollten, 20 Stunden (über 2 Tage) geschüttelt. Nach dieser Zeit war das Natrium noch nicht völlig aufgebraucht.

Ungeachtet dessen wurde die ätherische Lösung, die noch erhebliche Mengen nicht umgesetztes 3-Nitro-4-chlorpyridin enthielt, von

dem abgesetzten braunen Pulver dekantiert. Das Reaktionsprodukt wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und sodann das unverbrauchte Natrium mit Alkohol zerstört.

Das Produkt löst sich in Wasser mit dunkelroter Farbe auf und enthält ionogen gebundenes Chlor. Eine Reinigung konnte in keiner Weise erreicht werden.

Aus der ätherischen Lösung wurde das unverbrauchte 3-Nitro-4-chlorpyridin in 45 prozentiger Ausbeute zurückgewonnen.

b.

4 g 3-Nitro-4-chlorpyridin wurden in 30 ccm Xylol gelöst und mit 0,6 g Natriumpulver versetzt. Nach 5-stündigem Kochen unter Rückfluß wurde die Lösung mit absoluten Äther verdünnt und vom abgesetzten Reaktionsprodukt dekantiert. Der Rückstand wurde sodann abgesaugt und mit Äther gründlich gewaschen.

Auch dieses Produkt löste sich in Wasser mit dunkelroter Farbe auf und enthielt ionogen gebundenes Chlor. Es konnte ebenfalls in keiner Weise gereinigt werden.

Die dekantierte Lösung enthielt nur geringe Mengen unverbrauchtes 3-Nitro-4-chlorpyridin.

Dehalogenierung mit Naturkupfer C.

3 g 3-Nitro-4-chlorpyridin wurden in 30 ccm Xylol gelöst und im Ölbad bis fast zum Sieden erhitzt. In diese Lösung wurde langsam und unter ständigem Rühren 4 g Naturkupfer C eingetragen. Das Kupfer verlor alsbald seinen Glanz und setzte sich teilweise als feste Masse am Boden des Gefäßes ab. Ungeachtet dessen wurde noch etwa 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Xylol wurde sodann unter vermindertem Druck möglichst vollständig abdestilliert und der Rückstand mit verdünter Salzsäure ausgezogen.

Dieser Auszug wurde mit Natriumbikarbonat alkalisiert und in der Hitze vom entstandenen Niederschlag abfiltriert.

Aus dem Filtrat krystallisierten nach dem Erkalten orangefarbene Nadeln aus, die nach dem Umlösen in Wasser bei 203° unter Zersetzung schmolzen. Beim schnellen Erhitzen zersetzt sich die Base explosionsartig.

Sie ist in Wasser mäßig löslich, desgleichen in verdünnten Säuren. In Alkohol und den üblichen neutralen organischen Lösungsmitteln

ist sie unlöslich. In Alkalien löst sich die Verbindung mit tief roter Farbe auf. Ein Pikrat wurde nicht erhalten.

4,905 mg Subst. geben 6,715 mg CO_2 und 1,320 H_2O.
3,542 mg Subst. geben 4,730 mg CO_2 und 1,900 H_2O.
Gef. C 37,40% H 3,01%.
36,42% 3,70%.

Für die erwartete Verbindung $C_{10}H_6N_4O_4$ (Mol.-Gew. 246,04) sind die Werte C = 46,50% und H = 2,46%.

Das Oxalat wurde aus einer wäßrigen Oxalsäurelösung erhalten. Es bildet gelbe Blättchen, die bei 165° schmelzen. Die Löslichkeit in Wasser ist mäßig.

Das Nitrat wurde aus 3n Salpetersäure erhalten. Es bildet gelbe Blättchen, die aus Alkohol umkrystallisiert bei 130° unter Zersetzung schmolzen.

4,614 mg Subst. geben 6,692 mg CO_2 und 1,484 mg H_2O.
4,690 mg Subst. geben 6,840 mg CO_2 und 1,470 mg H_2O.
8,234 mg Subst. geben 1,591 ccm N_2 bei 19°, 748 mm.
3,590 mg Subst. geben 0,736 ccm N_2 bei 24°, 745 mm.
Gef. C 39,53% H 3,60% N 21,22%.
39,57% 3,51% 23,10%.

Für die erwartete Verbindung $C_{10}H_6N_4O_4 \cdot HNO_3$ (Mol.-Gew. 309,06) sind die Werte C = 38,84%, H = 2,26%, N = 22,65%.

Versuche zur Reduktion dieser Verbindung.

Die Reduktionsversuche mit Natriumsulfid, Zinnchlorür und konzentrierter Salzsäure sowie Zinkstaub und Schwefelsäure verliefen erfolglos, da aus der Reduktionslösung mit Äther nichts herausgelöst werden konnte. Auch die Extraktion des Rückstandes mit Äthanol blieb erfolglos.

Die Ausgangssubstanz konnte jedoch nicht mehr zurückgewonnen werden.

Versuch zur Nitrierung des 4,4'-Dipyridyls.

10 g 4,4'-Dipyridyl, die nach der Methode von H. Gruschke[59]) dargestellt worden waren, wurden in 25 ccm konzentrierter Schwefel-

59) H. Gruschke, Dissertation Breslau 1936.

säure gelöst und im Ölbad auf 250° erhitzt. Zu dieser Lösung wurde aus einer Kapillare eine Lösung von 8 g Kaliumnitrat in 20 ccm Salpetersäure (d = 1,5) langsam zugetropft.

Nach Beendigung dieser Operation wurde die abgekühlte Lösung aufs Eis gegossen und mit Ammoniak alkalisiert. Das 4,4'-Dipyridyl schied sich hierbei unverändert ab.

Versuch zur Synthese des 3,3'-Dinitro-4,4'-dipyridyls nach Dimroth und Heene[60]).

5 g 3-Nitropyridin wurden in 20 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und unter stetem Rühren mit 5 g Zinkstaub versetzt. Eine Reaktion war hier nicht zu bemerken.

Nach 6-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde deshalb das Essigsäureanhydrid mit Wasser zersetzt und die Lösung zur völligen Auflösung des Zinkstaubs gekocht.

Aus der alkalisierten Lösung wurde mit Äther nur 3-Aminopyridin herausgelöst.

Versuch zur Umlagerung des 3-Nitro-4-Pyridyl-Pyridiniumchlorids zu 3-Nitro-4,4'-Dipyridyl.

10 g 3-Nitro-4-Pyridyl-Pyridiniumchlorid, 2 g wasserfreies Natriumkarbonat und 10 g Kaliumcyanid wurden in 100 ccm Methanol gelöst und 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Lösung nahm hierbei eine intensiv dunkle Farbe an.

Sodann wurde mit Salzsäure angesäuert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Aus dem Rückstand konnte mit Äther sowie mit Chloroform nichts extrahiert werden. Er wurde daher in Salzsäure gelöst und mit Ammoniak alkalisiert. Es schieden sich hierbei harzige stark gefärbte Produkte ab, deren Reinigung in keiner Weise erzielt werden konnte.

3,3'-Dipyridyl-4,4'-Imin.

10 g 4'-Pyridyl-3,4-pyridotriazol. (Zur Darstellung dieser Verbindung lagen die Literaturangaben von E. Koenigs und G. Jung[61]) vor. Die dortigen Angaben konnten völlig bestätigt werden), wurden portionsweise in 50 ccm Paraffinöl bei 280 bis 290° eingetragen. Es setzte sofort eine lebhafte Gasentwicklung ein. Nachdem alles eingetragen

60) B. 54, 2934 (1921).
61) E. Koenigs u. G. Jung, Journ. pr. Chem. N.F. 137, 152 (1933).

war, wurde die Temperatur auf 320° erhöht und etwa 20 Minuten gehalten.

Beim Abkühlen schied sich die Base in derben Nadeln ab. Diese wurden mit Äther vom anhaftenden Paraffinöl möglichst vollständig befreit und in Wasser gelöst. Nach dem Klären mit Tierkohle resultierten aus der Lösung beim Abkühlen farblose Nadeln bisweilen auch Blättchen, die bei 328° schmolzen. Die Ausbeute betrug 5,1 g oder 60% d. Th.

In Wasser ist die Base mäßig löslich, in Alkohol dagegen sehr gut. In Äther, Benzol und Essigester ist sie unlöslich.

$C_{10}H_7N_3$ — Mol.-Gew. 169,05.
4,237 mg Subst. geben 11,010 mg CO_2 und 1,590 mg H_2O.
5,347 mg Subst. geben 1,186 ccm N_2 bei 23° 744 mm.

Ber.	C 71,00%	H 4,11%	N 24,86%.
Gef.	C 70,86	H 4,21	24,92%.

Das Pikrat aus der alkoholischen Lösung der Base gewonnen und aus verdünnten Methanol umkrystallisiert. Es bildet gelbe Nadeln, die bei 310° schmelzen.

Das salzsaure Salz wurde durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die alkoholische Lösung der Base als farblose Prismen erhalten, die bis 360° nicht schmolzen.

Das Nitrat ist in überschüssiger 3-n-Salpetersäure schwer löslich. Zu seiner Darstellung wurden 0,8 g 3, 3'-Dipyridyl-4, 4'-Imin in 15 ccm 3-Salpetersäure heiß gelöst. Beim Erkalten krystallisierten farblose Nadeln, die bei 275° unter Zersetzung schmolzen. Die Ausbeute betrug 1 g oder 91% d. Th.

$C_{10}H_7N_3 : HNO_3$ — Mol-Gew. 232,06.
3,561 mg Subst. geben 0,757 ccm N_2 bei 24° 748 mm.

Ber. N 24,13%.
Gef. N 24,07%.

Zersetzung in Phosphorsäure.

5 g 4'-Pyridyl-3,4-pyridotriazol wurden in 30 ccm syrupöser Phosphorsäure gelöst und während 20 Minuten auf 310 bis 320° erhitzt. Nach den Erkalten wurde die Lösung verdünnt und mit Tierkohle geklärt. Die freie Base wurde hieraus mit Ammoniak gefällt und über das salpetersaure Salz von den mitgefallenen Verunreinigungen befreit.

Die Ausbeute betrug hierbei 3 g oder 70% d. Th.

N-Methyl-3,3'-Dipyridyl-4,4'-Imin-methylsulfat.

5 g 3,3'-Dipyridyl-4,4'-Imin wurden in 20 ccm Alkohol gelöst und mit 8 g Dimethylsulfat versetzt. Hierauf wurde etwa 2 Stunden auf dem Wasserbade unter Rückfluß gekocht.

Nach dem Abdampfen des Äthanols wurde das zurückgebliebene Öl durch Waschen mit Äther vom überschüssigen Dimethylsulfat befreit. Diese Anlagerungsverbindung konnte nicht krystallin erhalten werden und wurde deshalb nicht analysiert. Ausbeute 8,5 g.

N-Methyl-3,3'-Dipyridyl-4,4'-Imin-chlorid.

Die oben erhaltene Anlagerungsverbindung des 3,3'-Dipyridyl-4,4'-Imins mit Dimethylsulfat wurde in Wasser gelöst und mit einer Bariumchloridlösung — bestehend aus 3,5 Bariumchlorid in 20 ccm Wasser — versetzt. Der abgeschiedene Niederschlag wurde abfiltriert, und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde hierauf mit Methanol extrahiert.

Versetzt man diese alkoholische Lösung mit viel Äther, so schied sich eine ölige Substanz aus. Desgleichen bleibt nach dem Abdampfen des Lösungsmittels ein öliger Körper zurück, der erst im Vakuumexikator allmählich krystallisierte.

Die gebildeten Krystalle wurden auf einem Tonteller abgepreßt und hierauf wieder in Äthanol gelöst. Äther fällte hieraus farblose Spieße, die bei 259 bis 260° schmolzen.

$C_{10}H_{10}N_3Cl$ — Mol.-Gew. 219,54.
3,331 mg Substanz geben 0,567 ccm N_2 bei 24°, 741 mm.

Ber. N 19,15%.
Gef. N 19,08%.

5-Amino-3,3'-Dipyridyl-4,4'-Imin.

5 g 3-Amino-4'-pyridyl-3,4-pyridotriazol (das Präparat wurde mir von Herrn Prof. Dr. E. Koenigs frundlicherweise zur Verfügung gestellt) wurden langsam in Paraffinöl eingetragen, das auf 280 bis 290° erhitzt war. Nach dem Eintragen wurde die Temperatur für etwa 20 Minuten auf 320° erhöht. Beim Abkühlen dieser Lösung schieden sich sofort schön ausgebildete Nadeln ab. Sie wurden mit Äther vom anhaftenden Paraffinöl weitgehend befreit und in Was-

ser gelöst. Diese Lösung wurde, wenn nötig, mit Tierkohle geklärt und zur Krystallisation gestellt.

Es resultierten farblose abgeplattete Nadeln bisweilen auch Blättchen, die in Wasser mäßig löslich sind. In Alkohol ist ihre Löslichkeit sehr gut. In Äther, Benzol und Essigester sind sie unlöslich. Der Schmelzpunkt liegt oberhalb 350°.

$C_{10}H_8N_4$ — Mol.-Gew. 184,06.
5,060 mg Subst. geben 12,020 mg CO_2 und 1,970 mg H_2O.
2,690 mg Subst. geben 0,725 ccm N_2 bei 24° 749 mm.

Ber. C 65,19%	H 4,40%	N 30,43%.
Gef. 64,79%	4,36%	N 30,53%.

Das Pikrat krystallisierte aus der wäßrigen Lösung der Base in gelben Nadeln, die bei 283° unter Zersetzung schmolzen.

Das Nitrat ist in 3n-Salpetersäure schwer löslich. Es krystallisierte hieraus in farblosen Nadeln, die sich allmählich bereits in der Lösung rot färbten und bis 350° nicht schmolzen.

Das diazotierte 5-Amino-3,3'-Dipyridyl-4,4'-Imin kuppelt mit Resorcin und β-Naphtol zu Farbstoffen, die ein blaustichiges Rot zeigen und in Wasser wenig löslich sind.

3-Amino-4-chlorpyridin.

21 g salzsaures 3-Nitro-4-chlorpyridin wurden in kleinen Portionen in eine eisgekühlte Lösung von 75 g krystallisiertem Zinnchlorür in 100 ccm konzentrierter Salzsäure unter ständigem Rühren eingetragen.

Da die Reaktion unter erheblicher Wärmeentwickelung vor sich geht, mußte darauf geachtet werden, daß die Temperatur nicht über 25° stieg, da sonst die Reaktion sehr stürmisch verlief.

Die etwas rötliche, aber sonst klare Lösung wurde, nachdem alles eingetragen war, eine Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten dieser Lösung wurde das Zinndoppelsalz des 3-Amino-4-chlorpyridins durch Zugabe von etwas konzentrierter Salzsäure in schönen farblosen Nadeln abgeschieden.

Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit 3n-Natronlauge zersetzt. Die freie Base fällt hierbei aus und kann auf einer Glasfritte abgesaugt werden. Empfehlenswerter ist jedoch das Aufnehmen mit Äther; denn aus der ätherischen Lösung läßt sich die Base sehr gut als Nitrat abscheiden. Die Ausbeute ist hier fast quantitativ.

Zur Darstellung der freien Base wurde das Nitrat mit 2n-Natriumkarbonatlösung zersetzt. Durch zweimaliges Umkrystallisieren aus Wasser unter Zusatz von etwas Tierkohle wurden farblose Blättchen erhalten, die bei 61° schmolzen. Die Base läßt sich desgleichen aus Ligroin umkrystallisieren. Hier wurden farblose Spieße erhalten, die denselben Schmelzpunkt aufwiesen. Die Ausbeute betrug 13 g oder 93% d. Th.

In den üblichen neutralen organischen Lösungsmitteln ist die Base leicht löslich, desgleichen im heißen Wasser. Im kalten Wasser ist sie dagegen nur mäßig löslich.

$C_5H_5N_2Cl$ — Mol.-Gew. 128,50.
5,255 mg Subst. geben 9,045 mg CO_2 und 1,890 mg H_2O.
3,164 mg Subst. geben 0,847 mg N_2 bei 23° 748 mm.

Ber.	C 46,89%	H 3,84%	N 30,42%.
Gef.	46,94%	4,02%	30,38%.

Das Chlorhydrat des 3-Amino-4-chlorpyridins wurde aus der alkoholischen Lösung der Base durch Einleiten von Chlorwasserstoffgas und Fällung mit Äther gewonnen. Es bildet hygroskopische farblose Prismen, die bei 158° schmelzen.

Das Pikrat wurde aus der methanolischen Lösung in Form gelber Nadeln gewonnen, die bei 181° schmelzen.

Das Nitrat wurde aus der ätherischen Lösung des 3-Amino-4-chlorpyridins mittels konzentrierter Salpetersäure abgeschieden. Durch Krystallisation aus Alkohol wurden farblose Nadeln erhalten, die bei 163° schmolzen.

$C_5H_5N_2Cl \cdot HNO_3$ — Mol.-Gew. 191,51.
3,752 mg Subst. geben 0,727 ccm N_2 bei 24°, 748 mm.

Ber. N 21,93%.
Gef. N 21,97%.

2,6-Dibrom-3-Amino-4-Chlopyridin.

5 g 3-Amino-4-chlorpyridin wurden unter Erwärmen in 25 ccm Eisessig gelöst. Hierzu wurde bei etwa 80° eine Lösung von 13 g Brom in 15 ccm Eisessig zugegeben. Nach kurzem Kochen auf dem Drahtnetz hellte sich die Farbe auf. Sodann wurde noch etwa eine halbe Stunde auf dem Wasserbade erhitzt und hiernach mit 150 ccm Wasser verdünnt.

Es schied sich ein schwach gelb gefärbter Körper ab. Dieser wurde in Äthanol gelöst, mit Tierkohle filtriert und hieraus mit Wasser wieder abgeschieden. Die Ausbeute betrug 10,5 g.

Das 2,5-Dibrom-3-amino-4-chlorpyridin ist in Wasser sehr schwer löslich und mit Wasserdampf äußerst leicht flüchtig. In Alkohol sowie in Äther ist es sehr gut löslich. Wenig löslich ist es in verdünnten Säuren.

Aus viel Wasser krystallisiert es in verfilzten Nadeln, die bei 93° schmelzen. Der Geruch ist etwas süßlich.

$C_5H_3N_2Br_2Cl$ — Mol.-Gew. 286,32.
5,300 mg Subst. geben 0,469 ccm N_2 bei 24°, 449 mm.

Ber. N 9,77%.
Gef. N 10,02%.

Das diazotierte 2,5-Dibrom-3-amino-4-chlorpyridin kuppelt mit Resorcin und β-Naphtol zu dunkelroten Farbstoffen, die in Alkalien sowie in Wasser sehr wenig löslich sind.

Farbstoff des 3-Amino-4-Chlorpridin mit β-Naphtol.

3 g 3-Amino-4-chlorpyridin wurden in 30 ccm 3-n-Schwefelsäure bei 0° diazotiert und in eine Lösung von 2,8 g β-Naphtol in 50 ccm 25-prozentiger Natronlauge eingetragen. Zur Abscheidung des Farbstoffes wurde die überschüssige Natronlauge durch Einleiten von Kohlendioxyd gebunden.

Zur Reinigung wurde der abgesaugte Farbstoff in Alkohol gelöst und hieraus mit Wasser ausgefällt. Es resultierten feine dunkelrote Nadeln, die bei 170° schmolzen.

Der Farbstoff löst sich in konzentrierten Säuren mit violetter, in verdünnten Säuren mit gelber Farbe auf. In Wasser ist die Löslichkeit sehr gering.

Die Ausbeute betrug 4,6 g oder 78% d. Th.
$C_{15}H_{10}ON_3Cl$ — Mol.-Gew. 283,46.
3,045 mg Subst. geben 0,388 ccm N_2 bei 20°, 745 mm.

Ber. N 14,79%.
Gef. N 14,50%.

3-Amino-4-anilinopyridin.

1 g 3-Amino-4-chlorpyridin wurden in 5 ccm Anilin gelöst und während einer halben Stunde auf 180° erhitzt. Hierauf wurde mit 2n-Natriumkarbonatlösung alkalisiert und das überschüssige Anilin mit Wasserdampf abgeblasen. Der Rückstand wurde mit Salzsäure angesäuert und mit Tierkohle geklärt.

Aus dem Filtrat fällte Ammoniak die freie Base in farblosen Nadeln. Zur weiteren Reinigung wurde das Produkt nochmals aus Wasser umkrystallisiert.

Die Ausbeute betrug 1,1 g oder 81% d. Th. Es schmilzt bei 170°.

Die Substanz wurde bereits von O. Bremer [62]) dargestellt. Die dort angegebenen Eigenschaften dieser Verbindung konnten an diesem Produkt bestätigt werden.

Versuch der Umsetzung des 3-Amino-4-Chlorpyridin mit p-Nitrophenylhydrazin.

2,1 g 3-Amino-4-chlorpyridin und 2,6 g p-Nitrophenylhydrazin wurden in 30 ccm absoluten Alkohol gelöst und im Einschmelzrohr während 5 Stunden auf 180° erhitzt. Aus der klaren und etwas eingeengten Reaktionslösung schied Äther einen gelben Körper ab, der sich an der Luft sehr schnell dunkel färbte und dabei verharzte. Zur Analyse war er deshalb nicht geeignet.

3-Aminopyridin.

a.

5 g 3-Amino-4-chlorpyridin wurden in 200 ccm 2n-Schwefelsäure gelöst und mit 15 g Zinkstaub 2 Stunden lang gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde mit starker Natronlauge versetzt und mehrmals ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde über Pottasche getrocknet und im Vakuum destilliert.

Nachdem der Äther verjagt war, ging das 3-Aminopyridin als farbloses Öl über, das in der Kälte bald krystallisierte. Es schmolz bei 65°. Die Ausbeute betrug 2,5 g oder 68% d. Th.

---

62) O. Bremer, A. 514, 279 (1934).

b.

10 g salzsaures 3-Nitro-4-chlorpyridin wurden in 50 ccm Eisessig gelöst und mit 15 g Zinkstaub versetzt. Die Lösung wurde etwa 20 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt und hierauf ebensolange auf dem Drahtnetz. Hierauf wurde die Reaktionslösung mit 50 ccm 2n-Schwefelsäure verdünnt und unter Zusatz von 10 g Zinkstaub weitere 2 Stunden gekocht.

Die erkaltete Lösung wurde sodann mit starker Natronlauge versetzt und mehrmals ausgeäthert. Aus der ätherischen Lösung kann das 3-Aminopyridin einerseits mit konzentrierter Salpetersäure als Nitrat abgeschieden werden, anderseits kann das nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibende Öl in wenig Benzol aufgenommen werden. Hieraus wurde die Base in farblosen Blättchen abgeschieden. Die Ausbeute betrug bei diesem Verfahren an Rohprodukt 3,4 g oder 71% d. Th.

3,4-Dichlorpyridin.

5 g 3-Amino-4-chlorpyridin wurden in 50 ccm konzentrierter Salzsäure gelöst und bei 0° mit einer Lösung von 2,7 g Natriumnitrat in 8 ccm Wasser diazotiert. Die so erhaltene Lösung wurde hierauf mit etwa 1 g Naturkupfer C versetzt. Es setzte sofort eine lebhafte Stickstoffentwicklung ein. Nach kurzem Erwärmen wurde alkalisiert und mehrmals ausgeäthert.

Das nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbliebene Öl erstarrte in der Kälte alsbald zu farblosen Krystallen. — Das Abdampfen des Äthers muß bei möglichst tiefer Temperatur vorgenommen werden, da das 3,4-Dichlorpyridin äußerst leicht flüchtig ist. — An der Luft verflüchtigt es sich in kurzer Zeit restlos.

Zur weiteren Reinigung wurde es der Wasserdampfdestillation unterworfen. Es wurden so farblose Nadeln erhalten, die bei 75° schmolzen. Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt 2,3 g oder 38%.

Das 3,4-Dichlorpyridin ist in Wasser sehr schwer löslich, gut dagegen in Alkohol sowie in Äther. Es besitzt einen charakteristischen stechenden Geruch. Die Quecksilberchlorid-Verbindung schmolz bei 184°.

$C_5H_3NCl_2$ — Mol.-Gew. 147,92.
5,490 mg Subst. geben 0,449 ccm N_2 bei 21°, 752 mm.

Ber. N 9,52%.
Gef. N 9,47%.

3-Cyan-4-Chlorpyridin.

4,3 g 3-Amino-4-chlorpyridin wurden, wie oben erwähnt, in schwefelsaurer Lösung diazotiert.

In einem Zweiliterkolben wurden zu einer heißen Lösung von 12 g Kupfersulfat in 50 ccm Wasser zunächst 15 g Kaliumcyanid in heißer wäßriger Lösung und dann 10 g Natriumbikarbonat zugegeben. Hierauf wurde diese Lösung mit 100 ccm Benzol überschichtet. Der Kolben wurde unter kräftigem Rühren und auf dem Wasserbade erwärmt.

Bei einer Temperatur von 70 bis 75° wurde nun die Diazolösung in mehreren Portionen hinzugegossen ohne den Kolbeninhalt dabei zum Überschäumen zu bringen. Nach beendeter Zugabe wurde noch 5 Minuten zum Sieden des Benzols erhitzt, sodann gut abgekühlt und mit Ammoniak alkalisiert. Durch mehrmaliges Ausschütteln mit Benzol oder Äther wurde das Nitril abgetrennt. Das Benzol wurde mit Kaliumkarbonat gut getrocknet und unter verminderten Druck möglichst vollständig abgedampft.

Der teils ölige, teils krystalline Rückstand wurde mit Ligroin extrahiert. Beim Erkalten krystallisierte das Nitril in gelblichen Nadeln aus, die durch mehrmaliges Umlösen unter Zusatz von etwas Kohle gereinigt wurden. Es wurden so farblose Nadeln erhalten, die bei 103° schmolzen.

Das Nitril läßt sich aus dem Rückstand ebensogut durch Extraktion mit heißem Wasser gewinnen. Hier wurden beim Abkühlen lange seidenglänzende Nadeln erhalten, die nach einmaligem Umkrystallisieren aus Wasser den oben angegebenen Schmelzpunkt zeigten. Die Ausbeute betrug 2,3 g.

$C_6H_3N_2Cl$ — Mol.-Gew. 138,46.
5,672 mg Subst. geben 1,028 ccm N_2 bei 24°, 740 mm.

Ber. N 20,13%.
Gef. N 20,28%.

Verseifung zur 4-Oxy-Nikotinsäure.

3,5 g 3-Cyan-4-chlorpyridin wurden in 20 ccm konzentrierter Salzsäure gelöst und im Einschmelzrohr auf 125 bis 130° erhitzt. Nach drei Stunden war die Verseifung beendet. Beim Erkalten schied sich der größte Teil der Säure krystallinisch ab und wurde auf einer Glasfritte abgesaugt. Das Filtrat wurde hierauf auf dem Wasserbade eingedampft.

Die vereinigten Rückstände wurden aus wenig Wasser unter Zusatz von etwas Tierkohle umkrystallisiert. Die Ausbeute betrug 3,2 g oder 90% d. Th.
Die Säure schmolz bei 254°. Der Mischschmelzpunkt mit einem Präparat, das auf einem anderen Wege dargestellt wurde, zeigte keine Depression.

3-Cyan-4-hydrazinopyridin.

1,5 g 3-Cyan-4-chlorpyridin wurden in 20 ccm Methanol gelöst und mit 1,1 g Hydrazinhydrat versetzt. Hierauf wurde die Reaktionslösung 15 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt. Beim Abkühlen schied sich die Base in gelben Nadeln ab. Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser schmolzen sie bei 193°. Die Ausbeute betrug 1 g.

Das 3 Cyan-4-hydrazino-pyridin ist im kalten Alkohol und im kalten Wasser schwer löslich, in der Hitze dagegen sehr gut.

$C_6H_6N_4$ — Mol.-Gew. 134,05.
2,455 mg Subst. geben 0,912 ccm N_2 bei 24°, 744 mm.

Ber. N 41,76%.
Gef. N 41,81%.

3-Cyan-pyridin[63]).

1 g 3-Cyan-4-hydrazinopyridin wurden in 30 ccm 2-n-Essigsäure gelöst und in eine Lösung von 4 g Kupfersulfat in 25 ccm Wasser eingetragen. Nach kurzem Erhitzen wurde die Lösung abgekühlt und ausgeäthert. Der Äther wurde nach dem Trocknen über Pottasche abdestilliert und der Rückstand aus Ligroin umkrystallisiert. Es wurden so farblose Nadeln erhalten, die bei 50° schmolzen. Die Ausbeute betrug 0,6 g.

Das Produkt entspricht den in der Literatur angegebenen Eigenschaften.

1,2-Dihydro-5,6 Pyrido-1,2,3 Triazin.

1,2 g 3-Cyan-4-hydrazinopyridin wurden in 25 ccm 20 prozentiger Salzsäure gelöst und im Einschmelzrohr auf 125° erhitzt. Nach dreistündiger Einwirkungsdauer wurde die Lösung auf dem Wasser-

63) Räth, A. 486, 95 (1931); Österr. Pat. 117476.

bade eingedämpft. Der Rückstand wurde sodann in Alkohol gelöst. Mittels Äther wurde aus dieser Lösung das Chlorhydrat der Base in gelben Nadeln abgeschieden; sie schmolzen bei 253° unter Zersetzung.

In Wasser ist das Hydrochlorid sehr leicht löslich.

$C_6H_6N_4 \cdot HCl$ — Mol.-Gew. 170,62.
2,810 mg Subst. geben 0,814 ccm N_2 bei 240°, 744 mm.

Ber. N 32,82%.
Gef. N 32,60%.

Zur Herstellung der freien Base wurden 0,5 g des salzsauren Salzes in eine Natriumäthylatlösung eingetragen, die vorher durch Lösen von 0,07 g Natrium in absolutem Alkohol hergestellt war. Nach kurzem Erhitzen auf dem Wasserbade wurde das ausgeschiedene Natriumchlorid abfiltriert und in das Filtrat zur Zerstörung eines etwaigen Überschusses an Natriumäthylat ungefähr 15 Minuten ein Strom von Kohlendioxyd geleitet. Die erneut filtrierte Lösung wurde dann möglichst weit eingeengt und hieraus die freie Base mit Äther gefällt.

Es wurden orangefarbene Blättchen erhalten, die bei 227° schmolzen. Die Ausbeute betrug 0,3 g.

Die Base ist in Alkohol und in Wasser sehr leicht löslich, in Äther dagegen unlöslich.

4-Aminonikotinsäure.

2 g 3-Cyan-4-chlorpyridin wurden in 30 ccm konzentrierten wäßrigen Ammoniak gelöst. Diese Lösung wurde unter Zusatz von einem Körnchen Kupfersulfat im Einschmelzrohr auf 150° erhitzt. Nach 5 Stunden wurde der Inhalt auf dem Wasserbade eingedampft. Der Rückstand wurde mit konzentrierter Salzsäure aufgenommen und zur vollständigen Verseifung im Einschmelzrohr auf 130° erhitzt.

Nach 3 Stunden wurde die Lösung mit Wasser verdünnt und heiß unter Zusatz von Tierkohle filtriert. Aus dem Filtrat schied sich beim Erkalten das Chlorhydrat der Säure ab.

Durch Umkrystallisieren aus verdünnter Salzsäure wurden seidenglänzende Nadeln erhalten, die bei 270° schmolzen. Die Ausbeute betrug 1 g.

Die Eigenschaften stimmen mit den in der Literatur [64]) beschriebenen überein.

64) Kirpal, M. 23, 239 (1902).

3-Cyan-4-Phenyl-Amino-Pyridin.

1 g 3-Cyan-4-chlorpyridin wurden mit 1,5 g Anilin etwa 15 Minuten auf 150° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf mit etwas verdünnter Salzsäure aufgenommen und mit Ammoniak wieder ausgefällt. Das überschüssige Anilin wurde mit Wasserdampf verjagt. Die Lösung wurde wieder angesäuert mit Tierkohle geklärt und mit Ammoniak alkalisiert. Das abschiedene Nitril krystallisierte in der Kälte zu farblosen Prismen, die bei 75 bis 80° schmolzen. Die Ausbeute betrug 1,1 g.

Das Nitril ist in Wasser unlöslich, in Alkohol, Äther und in Säuren ist es leicht löslich.

$C_{12}H_9N_3$ — Mol.-Gew. 195,07.
3,507 mg Subst. geben 0,665 ccm N_2 bei 24°, 746 mm.

Ber. N 21,53%.
Gef. N 21,39°.

Das 3-Cyan-4-phenyl-aminopyridin ist durch ein isomeres Produkt verunreinigt, das hiervon nicht befreit werden konnte, da die Löslichkeiten übereinstimmen.

Diese isomere Verbindung entsteht durch Kondensation des 3-Cyan-4-phenylaminopyridin in der Hitze. Sie wurde als 1-Phenyl-4, 5-pyrido-pyrazol aufgefaßt.

1-Phenyl-4, 5-Pyrido-Pyrazol.

0,5 g 3-Cyan-4-phenylaminopyridin wurden in 10 ccm Anilin gelöst und während der Dauer von 2 Stunden auf 180° erhitzt. Nach dem Abblasen des Anilins mit Wasserdampf hinterblieb ein in Wasser unlösliches milchiges Produkt, das in der Kälte allmählich krystallisierte. Nach mehrmaligem Umfällen schmolz es bei 80 bis 89°.

Vom 3-Cyan-4-phenylaminopyridin wurde es bei der Verseifung zur Karbonsäure abgetrennt. Hier blieb es ebenfalls als in Wasser unlösliches Produkt zurück. Der Schmelzpunkt des hier gewonnenen Produktes lag in denselben Grenzen.

Das 1-Phenyl-4-5-pyrido-pyrazol ist in Alkohol, in Äther und in verdünnten Säuren leicht löslich, in Wasser dagegen ist es unlöslich.

$C_{12}H_9N_3$ — Mol.-Gew. 195,07.
3,853 mg Subst. geben 0,727 ccm N_2 bei 24°, 746 mm.

Ber. N 21,53%.
Gef. N 21,40%.

4-Phenylaminonikotinsäure.

1,0 g 3-Cyan-4-chlorpyridin wurden mit 1,5 g Anilin etwa 10 Minuten auf 170 bis 180° erhitzt. Das überschüssige Anilin wurde hierauf mit Wasserdampf abgeblasen. Die eigeengte Lösung wurde mit konzentrierter Salzsäure aufgenommen und vier Stunden im Einschmelzrohr auf 130° erhitzt. Die Lösung wurde sodann auf dem Wasserbade etwas eingedampft und mit Ammoniak alkalisiert. Hierbei schied sich das Isomere des 3-Cyan-4-phenylaminopyridins ab, das abfiltriert wurde.

Das Filtrat wurde dann zur Vertreibung des überschüssigen Ammoniaks einige Zeit gekocht und hiernach schwach essigsauer gestellt. Beim Erkalten krystallisierte die Säure in farblosen langen Nadeln aus, die nach weiterer Umkrystallisation aus Wasser bei 280 bis 281° schmolzen. Die Ausbeute betrug 0,6 g.

Die Löslichkeit der Säure ist im kalten Wasser nur mäßig, gut dagegen in der Hitze und in Alkohol, unlöslich in Äther.

$C_{12}H_{10}O_2N_2$ — Mol.-Gew. 214,06.
4,649 mg Subst. geben 11,495 CO_2 und 0,203 mg H_2O.

Ber.	C 67,26%	H 4,72%.
Gef.	66,81%	4,84%.

Das Pikrat wurde aus der wäßrigen Lösung der Säure als fein verfilzte gelbe Nadeln erhalten, die bei 241° schmolzen.

2-Pyr-Acridon.

200 mg 4-Phenylaminonikotinsäure wurden in 15 ccm Phosphoroxychlorid eingetragen und 1 Stunde auf dem Sandbad unter Rückfluß erhitzt. Bereits nach kurzer Zeit schied sich ein gelbgrün gefärbtes Reaktionsprodukt ab.

Das überschüssige Phosphoroxychlorid wurde sodann unter Kühlung mit Wasser zersetzt. Das zuerst abgeschiedene Produkt ging hierbei restlos in Lösung.

Nach dem Klären mit Tierkohle wurden aus dieser Lösung mittels Ammoniak farblose Nadeln abgeschieden, die aus 250 ccm Wasser umkrystallisiert, dann bei 332° schmolzen. Die Ausbeute betrug 160 mg oder 90% d. Th.

Das Pyracridon ist in Wasser auch in der Hitze sehr schwer löslich, gut dagegen in Alkohol und in verdünnten Säuren. In Äther ist es unlöslich.

Die Fluoreszenzfarbe ist in wäßriger und in saurer Lösung bläulich, in alkalischer dagegen stark blaugrün.

$C_{12}H_8ON_2$ — Mol.-Gew. 196,05.
4,740 mg Subst. geben 12,770 mg CO_2 und 1,820 mg H_2O.

Ber. C 73,43%	H 4,11%
Gef. 73,48%	4,29%.

Das Pikrat wurde aus der wässrigen Lösung in Form gelber Nadeln erhalten, die bei 258° schmolzen.

Einführung der Mercaptogruppe nach Leukhardt.

a.

Diazoxanthogensäureester.

5 g 3-Amino-4-chlorpyridin wurden in schwefelsaurer Lösung in der bereits beschriebenen Weise diazotiert. Diese Diazolösung wurde mit einer eiskalten Lösung von 6,5 g äthylxanthogensaurem Kalium in 30 ccm Wasser langsam vermischt. Es schied sich hierbei ein fester gelber Körper ab, der abfiltriert wurde.

b.

Stickstoffabspaltung zum Xanthogensäureester.

Der abgesaugte Diazoxanthogensäureester wurde in Wasser suspendiert und vorsichtig auf etwa 70° erhitzt. Hierbei verwandelte er sich unter Stickstoffabspaltung in ein in Wasser unlösliches Öl. Dieses wurde in Äther aufgenommen und nach dem Abdampfen des Lösungsmittel wieder als Öl zurückerhalten. Die qualitativen Chlor- und Schwefelproben waren positiv.

c.

Verseifung zum Dipyrido-Thianthren.

Das oben erhaltene ölige Produkt wurde in Alkohol gelöst und mit alkoholischer Kalilauge 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde hiernach mit Salzsäure angesäuert und durch längeres Kochen vom Alkohol befreit.

Beim Neutralisieren mit Ammoniak fielen rötliche Nadeln aus, die durch mehrmaliges Umfällen unter Zusatz von Tierkohle farblos erhalten wurden. Sie schmolzen bei 178°. Die Ausbeute betrug 1,5 g.

Die Löslichkeit des Dipyrido-thianthrens in Wasser ist sehr gering. In den neutralen organischen Lösungsmitteln ist es leicht löslich. Die qualitative Schwefelprobe war positiv. Die Beilstein'sche Probe zeigte, daß das Produkt halogenfrei ist.

$C_{10}H_6N_2S_2$ — Mol.-Gew. 218,11.
4,825 mg Subst. geben 9,635 mg CO_2 und 1,240 mg H_2O.
9,681 mg Subst. geben 21,060 mg $BaSO_4$.

Ber. C 55,02%	H 2,77%	S 29,40%
Gef. 54,82%	2,86%	29,87%.

Unter den mineralsauren Salzen zeichnet sich das Nitrat durch seine schwere Löslichkeit in 3-n Salpetersäure aus. Es bildet farblose Nadeln, die bei 220° schmelzen. Alkalien scheiden aus diesem Salz die Base unverändert wieder ab.

Ein Pikrat wurde nicht erhalten.

Versuch zur Darstellung des 3-Oxy-4-Chlorpyridins.

5 g 3-Amino-4-chlorpyridin wurden in schwefelsaurer Lösung in der bereits beschriebenen Weise diazotiert. Nach Zugabe von etwa 1 g Naturkupfer C setzte eine lebhafte Stickstoffentwicklung ein. Die Temperatur wurde sodann langsam auf 90° erhöht. Bereits nach 10 Minuten wurde in der Lösung sehr viel ionogen gebundenes Chlor festgestellt. (Beim stärkeren Einengen dieser Lösung entwich Chlorwasserstoff). Die Lösung wurde, nachdem die Gasentwickelung aufgehört hatte, neutralisiert und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit Methanol extrahiert. Hier wurde ein Körper isoliert, der etwas luftempfindlich war. Er konnte jedoch von den anhaftenden Verunreinigungen nicht befreit werden und wurde deshalb nicht analysiert.

Eine Eisenchloridreaktion, die den Oxy- und Dioxypyridinen eigen sind, konnte nicht erhalten werden.

3-Jod-4-Chlorpyridin.

5 g 3-Amino-4-chlorpyridin wurden in 50 ccm 3-n Schwefelsäure gelöst und wie oben angegeben diazitiert. Zur Diazolösung wurde

unter kräftigem Rühren eine Lösung von 30 g Natriumjodid in wenig Wasser hinzugefügt.

Nach etwa 20 Minuten wurde das abgeschiedene Jod mit Natriumbisulfit entfernt und die Lösung mit Ammoniak alkalisiert. Der abgeschiedene Niederschlag wurde abfiltriert und zur weiteren Reinigung der Wasserdampfdestillation unterworfen. Es wurden so farblose Nadeln von charakteristisch süßlichen Geruch erhalten, die bei 81° schmolzen. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 5,6 g oder 60% d. Th.

Das 3-Jod-4-chlorpyridin ist in Wasser nur mäßig löslich, gut dagegen in Alkohol und in Äther, desgleichen in verdünnten Säuren. Mit Wasserdämpfen ist es äußerst leicht flüchtig.

C_5H_3NClJ — Mol.Gew. 239,40.
5,098 mg Subst. geben 0,266 ccm N_2 bei 20°, 745 mm.

Ber. N 5,85%
Gef. N 5,94%.

Versuch zur Darstellung des 3,4-Dioxypyridins.

1,5 g 3-Jod-4-chlorpyridin wurden in 10 ccm absoluten Alkohol gelöst und mit 20 ccm konzentrierter Natriumäthylatlösung versetzt. Diese Lösung wurde im Einschmelzrohr 5 Stunden auf 155 bis 160° erhitzt. Hierauf wurde mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Konzentrierte Salpetersäure schied aus der ätherischen Lösung feine farblose Nadeln ab, die aus Äthanol umkrystallisiert bei 121° schmolzen.

$C_7H_{10}ON_2$ — Mol.-Gew. 186,08.
5,103 mg Subst. geben 8,435 mg CO_2 und 2,420 mg H_2O.

Ber. C 45,16% H 5,37%
Gef. 45,08% H 5,31%.

In dieser Verbindung liegt das 4-Äthoxypyridin in Form seines salpetersauren Salzes vor. Ein Vergleich mit einem auf anderem Wege dargestellten 4-Äthoxypyridin-nitrat ergab, daß auch hier das Salz des 4-Äthoxypyridins vorlag.

3-Nitramino-4-Chlorpyridin.

6 g 3-Amino-4-chlorpyridin wurden in 30 ccm konzentrierter Schwefelsäure gelöst und bei 0° mit 8 ccm rauchender Salpetersäure (d = 1,5) versetzt.

Nach 15 Minuten wurde die Lösung auf Eis gegossen und die freie Säure sodann mit Ammoniak annähernd abgestumpft. Bereits im sauren Gebiet fielen farblose Nadeln aus, die aus viel Wasser umkrystallisiert bei 185° unter Zersetzung schmolzen.

Das 3-Nitramino-4-chlorpyridin ist in Natriumkarbonat löslich. Durch Essigsäure wird es hieraus wieder abgeschieden.

In Wasser ist seine Löslichkeit sehr mäßig, gut dagegen in Alkohol und in Äther. Die Ausbeute betrug 4,5 g.

$C_5H_4N_3O_2Cl$ — Mol.-Gew. 173,49.
3,270 mg Subst. geben 0,706 ccm N_2 bei 24°, 746 mm.

Ber. N 24,21%
Gef. N 24,35%.

6-Nitro-3-Amino-4-Chlorpyridin.

3,8 g 3-Nitramino-4-chlorpyridin wurden in 25 ccm konzentrierter Schwefelsäure gelöst und langsam erwärmt. Bei etwa 60° färbte sich die Lösung dunkelrot und es setzte bald danach eine langsame Chlorwasserstoffentwicklung ein. Die Lösung wurde noch 15 Minuten bei 90° gehalten und sodann abgekühlt.

Wurde das Erhitzen auf 90° sehr schnell vorgenommen, so setzte unter heftiger Stickoxydentwicklung eine sehr stürmische Reaktion ein.

Die abgekühlte Lösung wurde aufs Eis gegossen und mit Ammoniak alkalisiert. Der abgesaugte Niederschlag wurde in Salzsäure gelöst und mit Tierkohle filtriert. Aus dem Filtrat wurden dann gelbe verfilzte Nadeln abgeschieden, die zur weiteren Reinigung in wenig Alkohol gelöst wurden. Hieraus wurden sie durch Wasser wieder abgeschieden. Sie schmolzen bei 158°.

Das 6-Nitro-3-amino-4-chlorpyridin ist in Alkalien unlöslich, in Wasser sehr schwer löslich. In Alkohol, in Äther und in verdünnten Säuren ist es leicht löslich. Die Ausbeute betrug 1,5 g.

$C_5H_4N_3O_2Cl$ — Mol.-Gew. 173,49.
4,055 mg Subst. 0,863 ccm N_2 bei 24°, 747 mm.

Ber. N 24,21%
Gef. N 24,04%.

Die freie Aminogruppe ist Diazoreaktionen unter normalen Bedingungen nicht mehr zugänglich.

Reduktion des 6-Nitro-3-Amino-4-Chlorpyridin.

a) Mittels Zinnstaub und Schwefelsäure.

1,5 g 6-Nitro-3-amino-4-chlorpyridin wurden in 100 ccm 2-n Schwefelsäure gelöst und 2 Stunden mit 7 g Zinkstaub gekocht. Die Lösung wurde sodann mit starker Natronlauge alkalisiert und ausgeäthert.

Das nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleibende Öl wurde nach der Schotten-Baumann'schen Methode in ein Benzoylderivat übergeführt. Das abgeschiedene Produkt wurde aus sehr wenig Alkohol umkrystallisiert und so in Form abgeplatteter Nadeln erhalten, die bei 79 bis 81° schmolzen. Die Ausbeute betrug 80 mg.

In anderen Versuchen wurde das nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbliebene Öl in sehr wenig Benzol gelöst und hieraus mit Ligroin in Gestalt farbloser Blättchen abgeschieden, die bereits bei 40° anfingen zu schmelzen.

b) Mittels Zinnchlorür zu 3,6-Diamino-4-Chlorpyridin.

1 g 6-Nitro-3-amino-4-chlorpyridin wurden in 5 ccm konzentrierter Salzsäure gelöst und in eine Lösung von 7 g krystallisiertem Zinnchlorür eingetragen. Die Lösung wurde hierauf eine Stunde auf dem Wasserbade erhitzt und nach dem Abkühlen mit 10 ccm konzentrierter Salzsäure versetzt.

Das abgeschiedene Zinndoppelsalz des 3,6-Diamino-4-chlorpyridins wurde mit starker Natronlauge zersetzt und die Base in Äther aufgenommen.

Das nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleibende Produkt wurde in verdünnter Salzsäure gelöst, mit Tierkohle filtriert und mit Ammoniak wieder abgeschieden. Es wurden in dieser Weise farblose Nadeln erhalten, die bei 165° schmolzen. Die Ausbeute betrug 200 mg.

In Wasser ist das 3,6-Diamino-4-chlorpyridin fast unlöslich, in den neutralen organischen Lösungsmitteln und in verdünnten Säuren dagegen sehr gut.

$C_5H_6N_3Cl$ — Mol.-Gew. 143,51.
3,527 mg Subst. geben 0,911 ccm N_2 bei 24°, 746 mm.

Ber. N 29,27%
Gef. N 29,14%.

Die diazotierte Base liefert mit Resorcin und β-Naphtol eine grüne Färbung, die sich hauptsächlich beim β-Naphtol durch eine starke grüne Fluoreszenz auszeichnet.

Lebenslauf.

Am 13. Oktober 1911 bin ich in Gieraltowitz als Sohn des Kaufmanns Paul Nantka und seiner Ehefrau Barbara, geb. Mainka, geboren und röhmisch katholisch getauft. Nach dem Besuch der Grundschulen zu Pniow und Gleiwitz, dem Besuch des staatl. Gymnasiums in Gleiwitz bis Quarta und dem des staatl. Gymnasiums in Cosel O/Schl. bis Obersekunda, legte ich nach Privatvorbereitung die Reifeprüfung Ostern 1933 als Nichtschüler vor der Kommission des Provinzial-Schulkollegiums in Breslau ab.

Vom Sommersemester 1933 ab studierte ich Chemie und die Hilfswissenschaften Physik, Mathematik, Mineralogie und Botanik an den Universitäten Bonn, München und Breslau. Das erste Verbandsexamen bestand ich im Juni 1936, das zweite im Mai 1937 in Breslau.

Anschließend daran arbeitete ich unter der dankbaren Anleitung des Herrn Professor Dr. Ernst Koenigs bis November 1938 über der vorliegenden Arbeit.

Paul Leopold Nantka.